

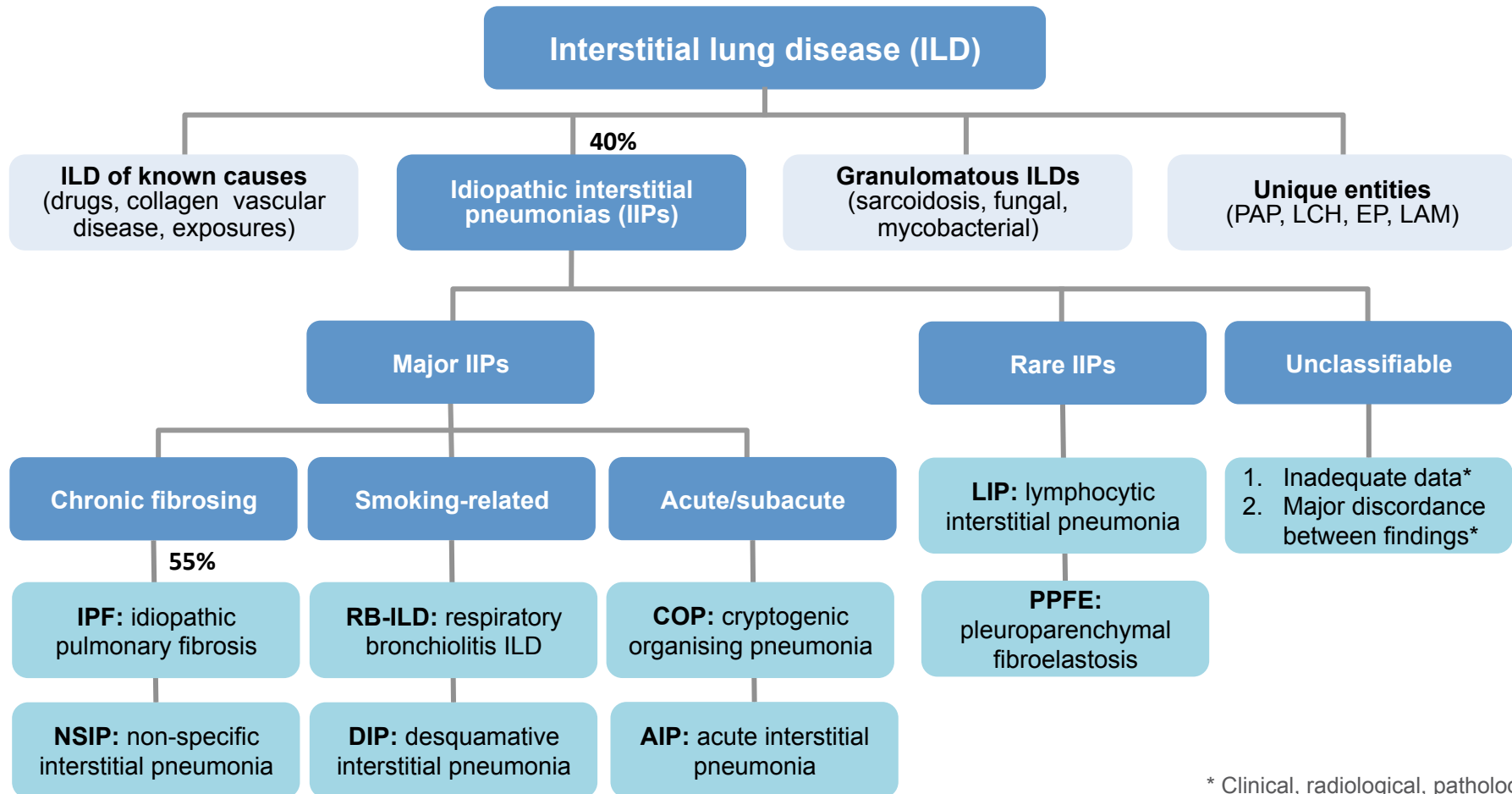


Lungenaffektionen bei rheumatischen Erkrankungen

und deren Abgrenzung zur IPF

Dr. Markus Rauter
Seepark Klagenfurt
22.06.2017

INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNGEN



* Clinical, radiological, pathological.

Adapted from: **American Thoracic Society/European Respiratory Society Consensus Classification 2002 (update 2013)**

Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277–304;

Ryerson CJ et al. Curr Opin Pulm Med 2013;19:453–459; Travis WD et al. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733–748.

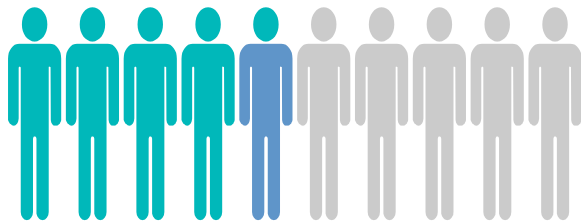
„Houston...we have a problem!“



ILE bekannter und unbekannter Ursache haben jeweils **charakteristische** *radiologische* und *histopathologische* **Muster**, die jedoch **nicht spezifisch** sind!

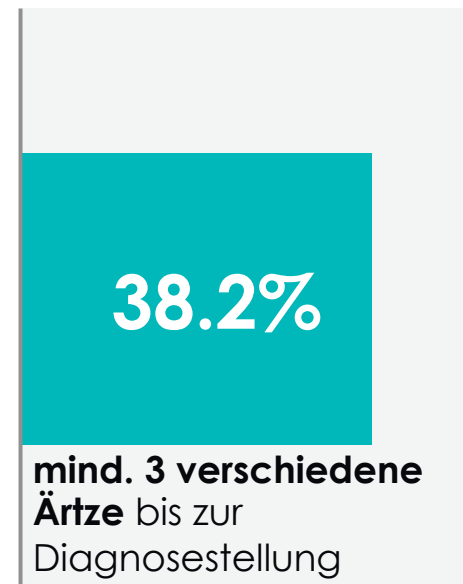
verzögerte Diagnosestellung

bis zu **50%** der IPF-Pat.
werden **initial**
“**fehldiagnostiziert**”

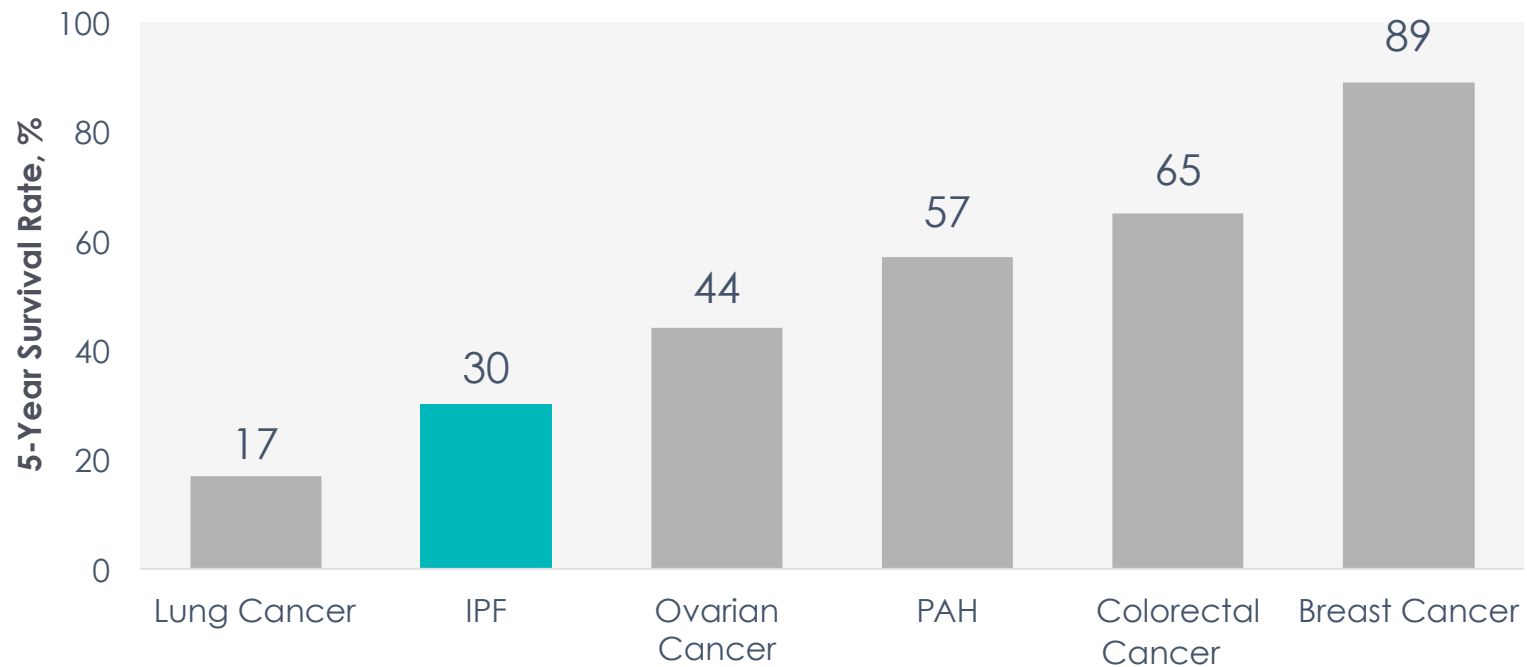


- “Alternativdiagnosen”
 - Bronchitis
 - Asthma
 - COPD
 - Herzerkrankung

IPF-Pat. berichten:

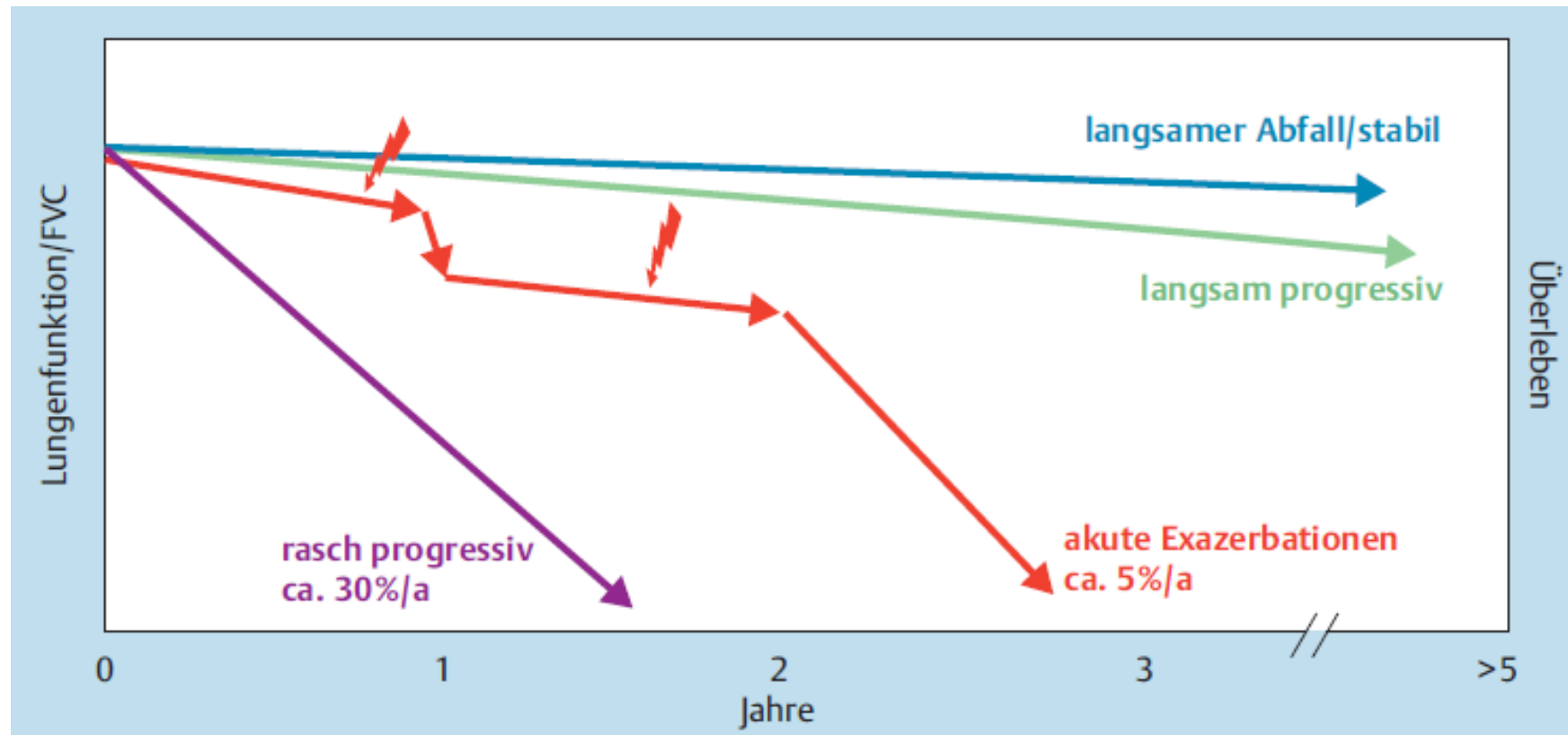


5-Jahres Überleben von IPF-Patienten



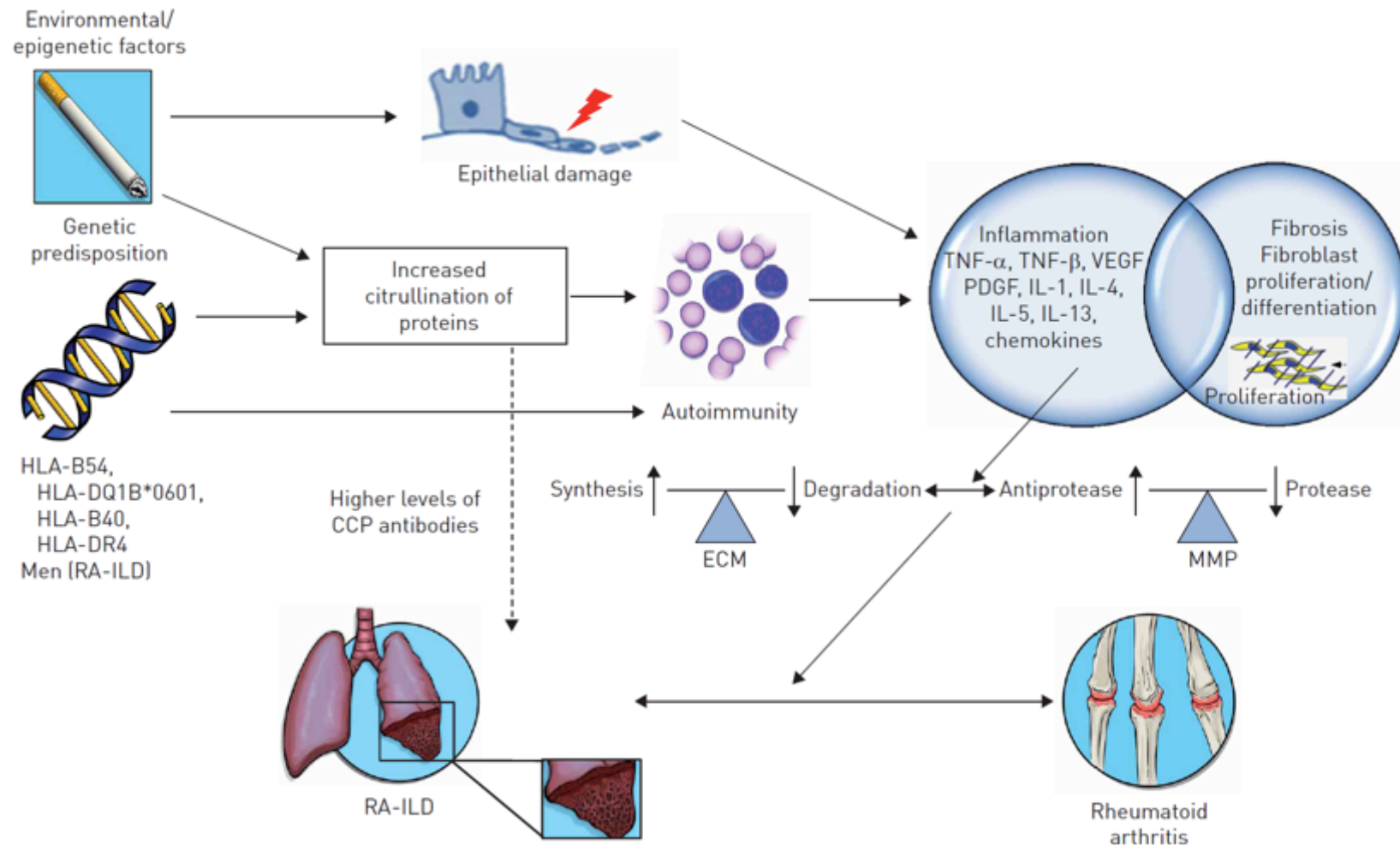
1. American Cancer Society, December 22, 2014;
2. du Bois RM. *Eur Respir Rev.* 2012; 3. Benza, et al. *Chest.* 2012; 4. Kistler, et al. *BMC Pulm Med.* 2014

Unterschiede im KH-Verlauf

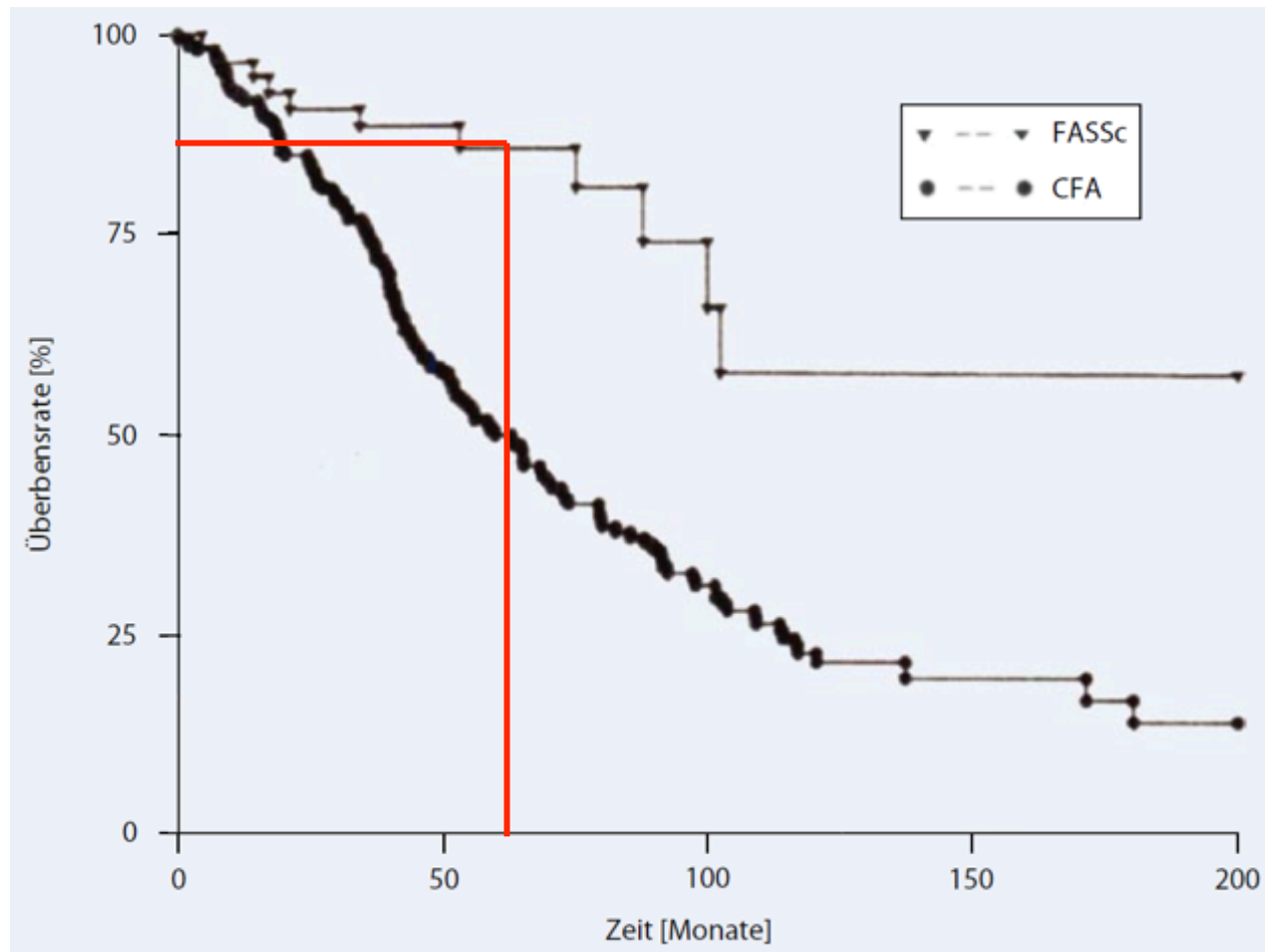


rheumatische Erkrankungen

Pathogenese der Lungenbeteiligung



Überleben IPF vs. Fibrose bei SSc



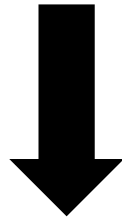
Wells et al., Am J Resp Crit Care 1994

Überleben ILD bei Rheuma

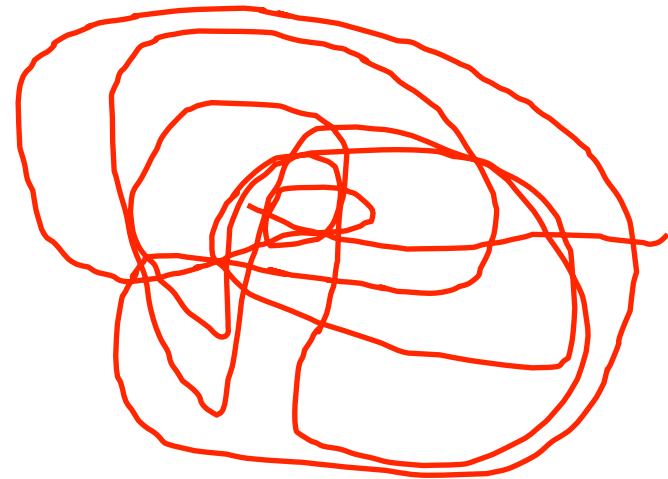
	ILD-Häufigkeit (in der HR-CT) (%)	ILD 5-Jahres-Überlebensrate (%)	Zusätzliche Lungenbeteiligung
Rheumatoide Arthritis	20	44	Pleuritis Pleuraerguss Knoten Bronchiolitis
Systemische Sklerose	80	85	PAH
Systemischer Lupus erythematoses	<5	85	Pleuritis/Pleuraerguss Akute Lupus-Pneumonitis
Mischkollagenose	35	90	Pleuritis
Poly-/Dermatomyositis	50	90	PAH
Sjögren-Syndrom	10	85	Follikuläre Bronchiolitis

Diagnosealgorithmus Lungenfibrose

advice from
an
algorithm

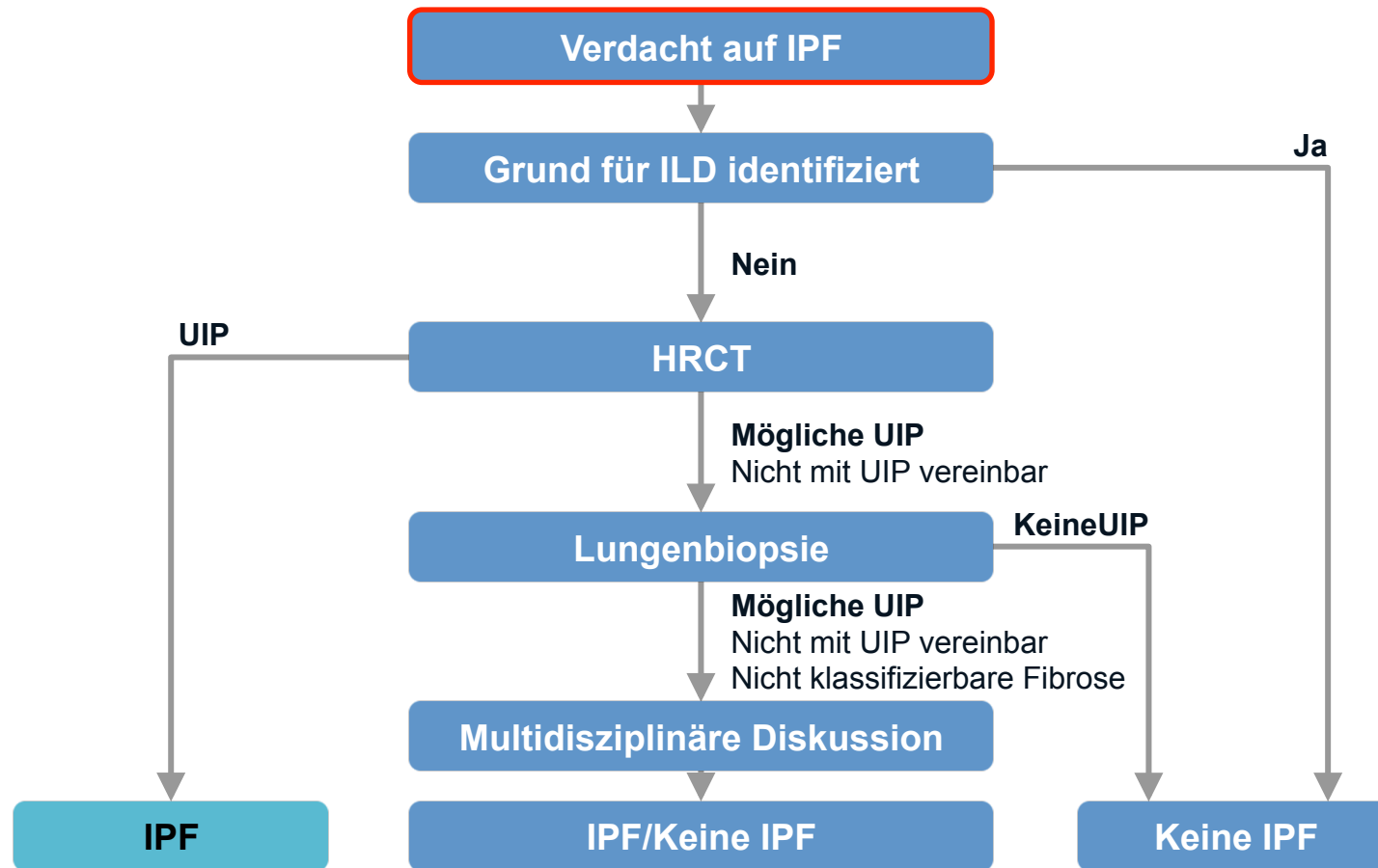


real life



Diagnostischer Algorithmus für die IPF

(2011 ATS guidelines)



Klinisches Bild der IPF

- ▶ Alter **>50** Jahre bei Diagnose
- ▶ chronischer, zumeist unproduktiver und therapierefraktärer **Husten**
- ▶ zunehmende **Belastungsdyspnoe**
- ▶ **Müdigkeit** und **Gewichtsverlust**
- ▶ beidseitiges, basales, trockenes, endinspiratorisches Knistern („**Sklerophonie**“)
- ▶ **restriktive** Ventilationsstörung (kann anfangs fehlen)
- ▶ Störung des **Gasaustausches**

- ▶ Bei fortschreitender Erkrankung:

- Ruhedyspnoe
- Zyanose
- Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel
- pulmonale Hypertonie, Cor pulmonale, periphere Ödeme



Pulmologische Funktionsdiagnostik



Lungenfunktionstests^{1,2}

statische Lungenvolumina	dynamische Lungenvolumina	Gasaustausch
• TLC	• FEV₁ • FVC • FEV₁/FVC ratio	• DL_{CO} • cave: alv. Hämorrhagie



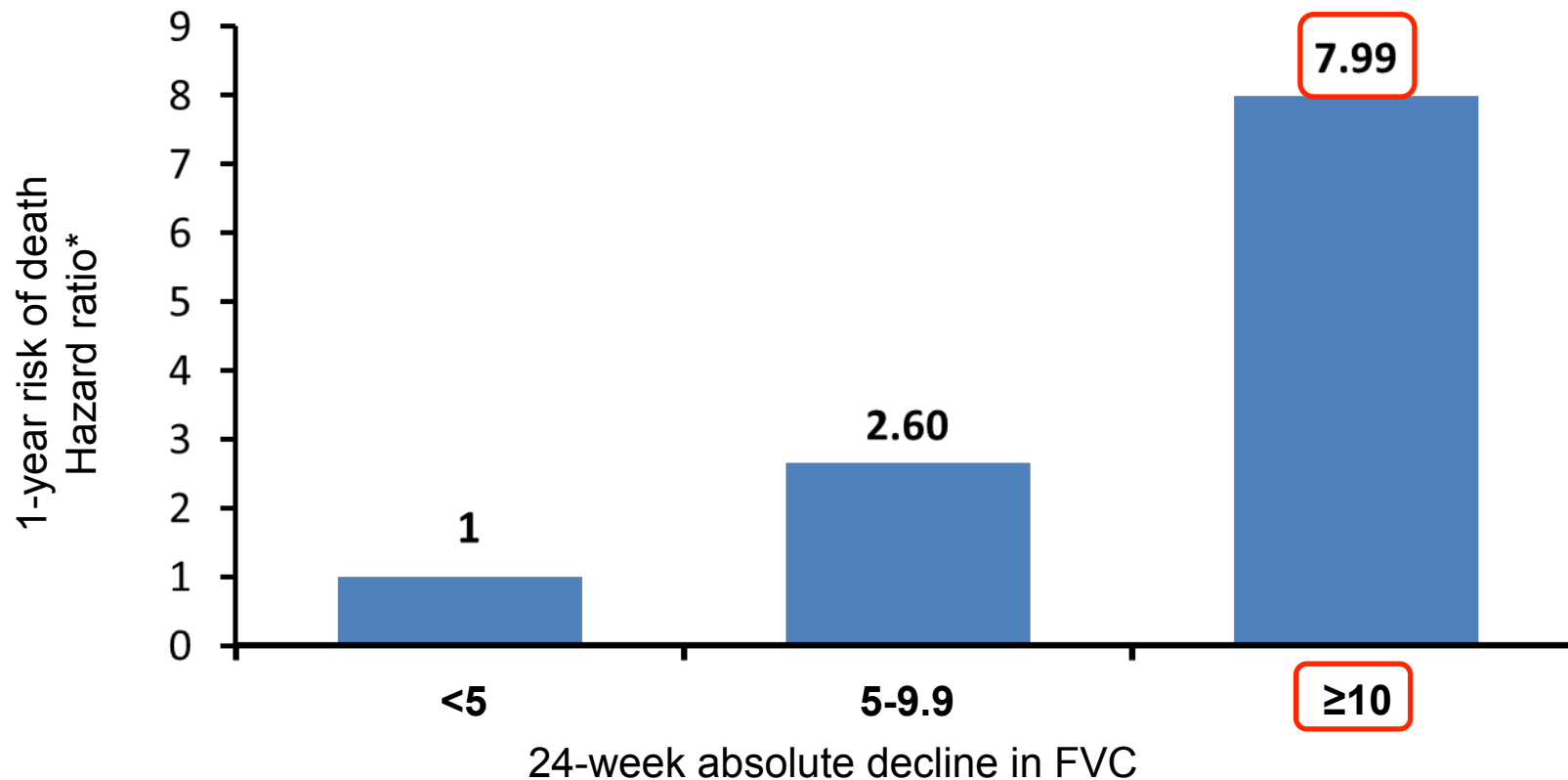
Belastungstests^{1,2}

Beurteilung der Entsättigung	Beurteilung der Oxygenierung
• 6-MWT • Spiroergometrie	• in Ruhe (<i>manifest</i>) • bei Belastung (<i>latent</i>) • während des Schlafs

Restriktives Lungenfunktionsmuster, reduzierte **DL_{CO}** und **O₂-Entsättigung** unter Belastung sprechen für Vorliegen einer Lungenfibrose^{1,2}

Die forcierte Vitalkapazität (FVC) als Mortalitätsprädiktor

Ein kategorischer **FVC Verlust von 10% oder mehr innerhalb von 6 Monaten** kann als Prädiktor der Mortalität herangezogen werden



*Hazard ratio compared with patients whose % FVC declined by <5%



Labordiagnostik

Antikörper gegen	SLE	Systemische Sklerose	PM/DM	Sjögren-Syndrom	MCTD
ANA	90–95%	60–75%	25–35%	50–75%	95–100%
dsDNS	60–90%	–	–	–	–
ssDNS	60–70%	10–20%	10–20%	10–20%	10–20%
SS-A/Ro	30–40%	Selten	10%	60–70%	Selten
SS-B/La	15–30%	Selten	Selten	30–50%	Selten
Scl-70	–	20–40%	–	–	–
Zentromer	–	20–40%	–	–	–
U1-RNP	10–20%	10–20%	10–20%	–	95–100%
Jo1	–	–	20–30%	–	Selten
PmScl	–	5–10%	5–10%	–	20–30%

typische Patientencharakteristika

>50 Jahre

Männer

Raucher

Genetik

Umwelteinflüsse



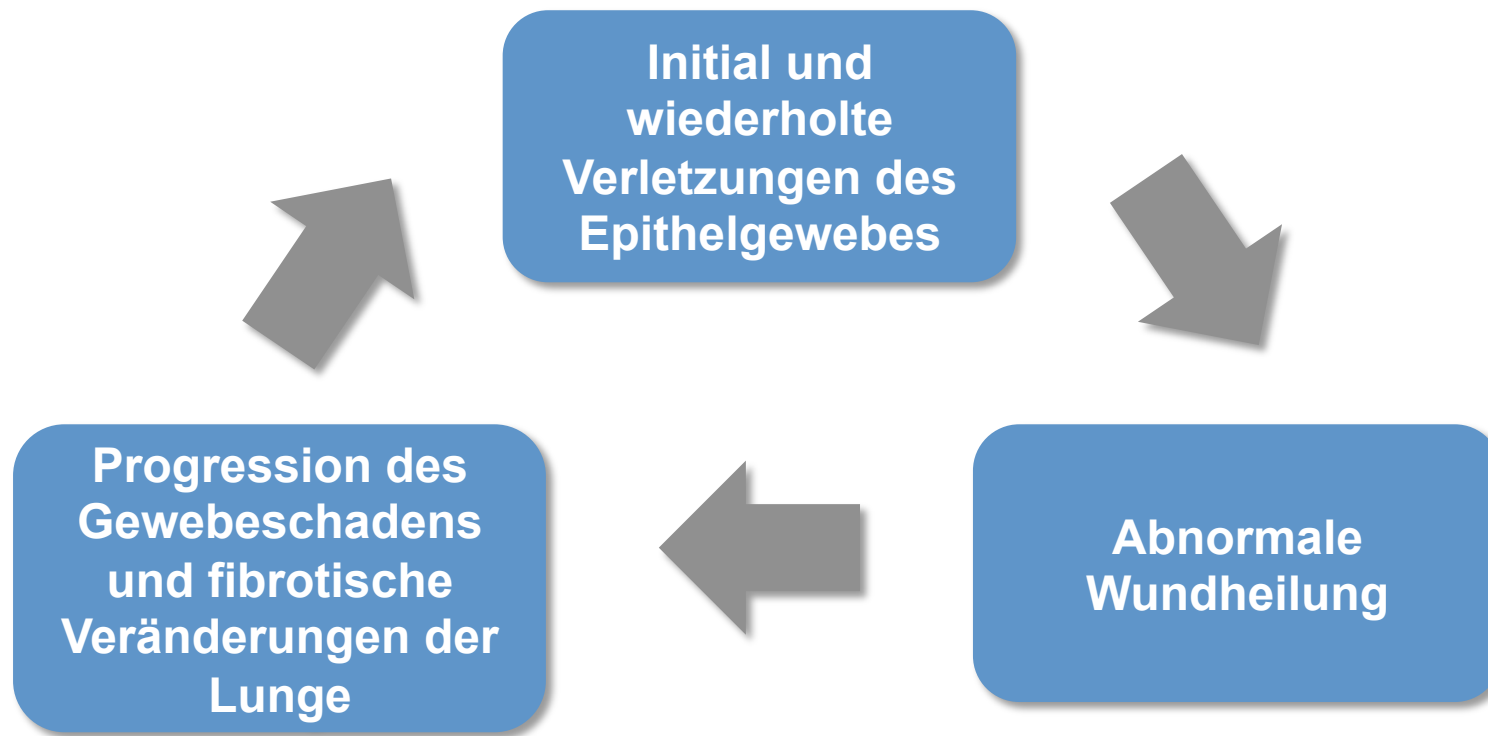
Kommentar

Generell soll bei Patienten unter 50 Jahren die Diagnose einer sporadischen IPF kritisch hinterfragt werden.
(Abstimmung: 20 Ja, 1 Nein, 1 Enthaltung)

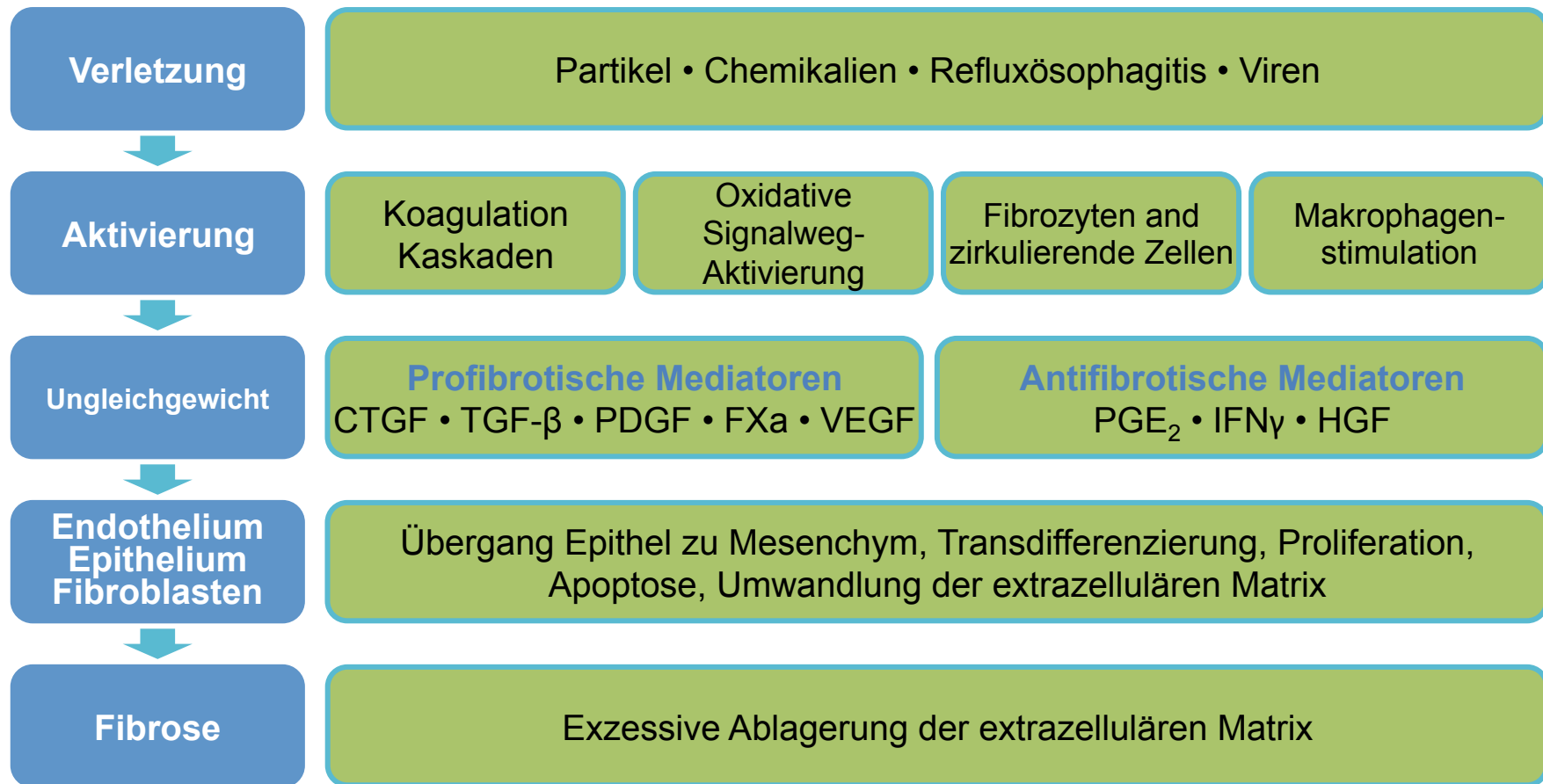
1. Lee, et al. *Respir Med.* 2014; 2. Raghu, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;
S2 Leitlinie IPF *Pneumologie* 2013

Pathogenese der IPF

Gestörte Wundheilung führt zu unkontrollierter Fibrose



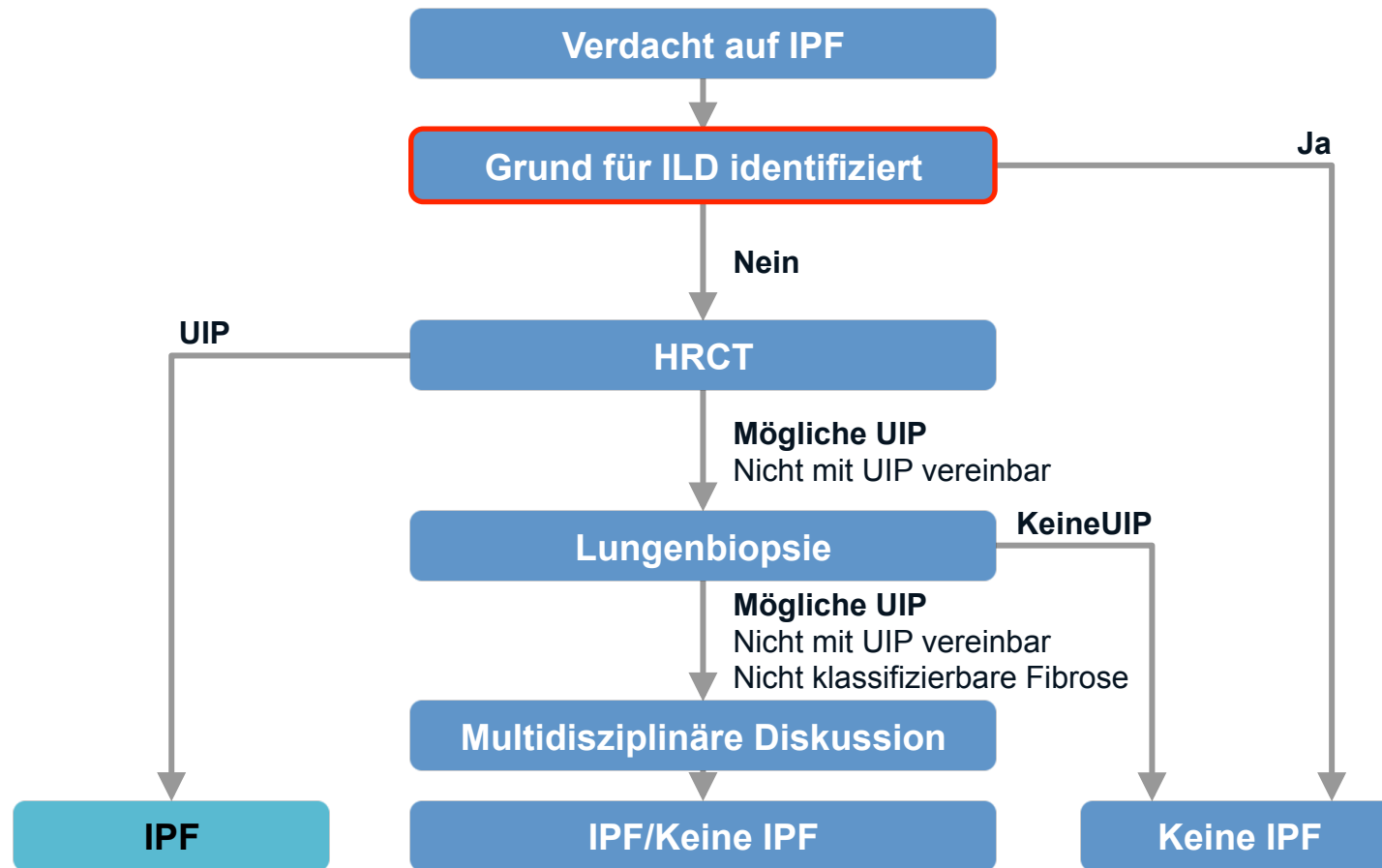
Mediatoren der IPF



CTGF; connective tissue growth factor; FXa: factor Xa; HGF: hepatocyte growth factor; IFN: interferon; PDGF: platelet derived growth factor; PGE₂: prostaglandin E2; TGF-β: transforming growth factor β; VEGF: vascular endothelial growth factor.

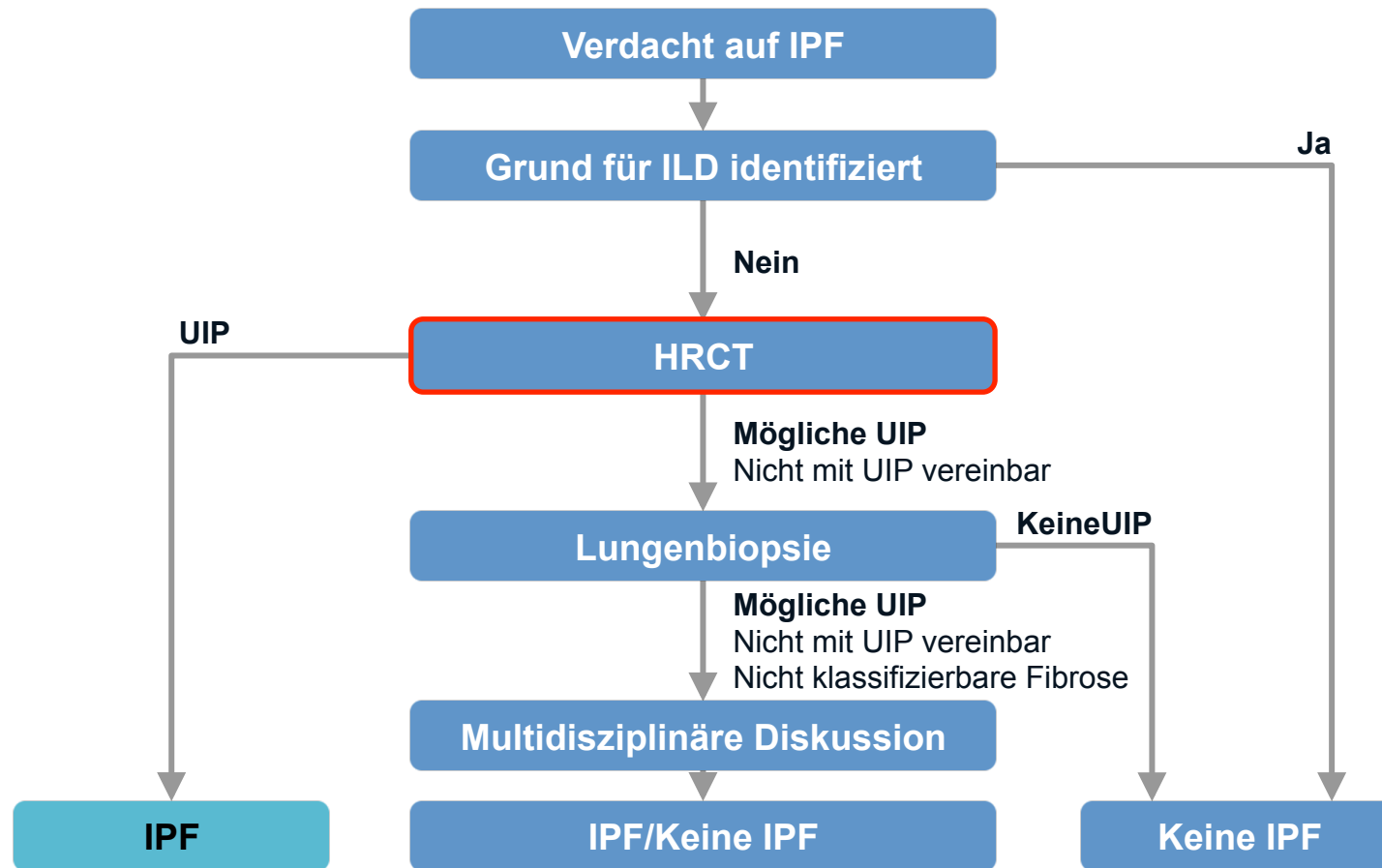
Diagnostischer Algorithmus für die IPF

(2011 ATS guidelines)



Diagnostischer Algorithmus für die IPF

(2011 ATS guidelines)



5 mm slice



CT-Technik

≤ 2 mm slice



Scans should be noncontrast and include at a minimum:

- Scans obtained on **full inspiration** and without respiratory motion^a
- Contiguous or noncontiguous axial scans with **thin sections**, reconstructed at ≤2 cm intervals^b
- Reconstructed **slice** collimation ≤ 2 mm^c
- **High-resolution** reconstruction algorithm
- Field of view to include lungs only
- **Expiratory scans** are helpful to exclude lobular *air trapping* suggestive of hypersensitivity pneumonitis
- **Prone scans** if dependent density obscures details on supine images
- Optional **coronal** and **sagittal reconstructions** if volumetric images are obtained

^aAdditional criteria based on consensus opinion of committee members: Scans obtained requires excellent communication between technologist and patient

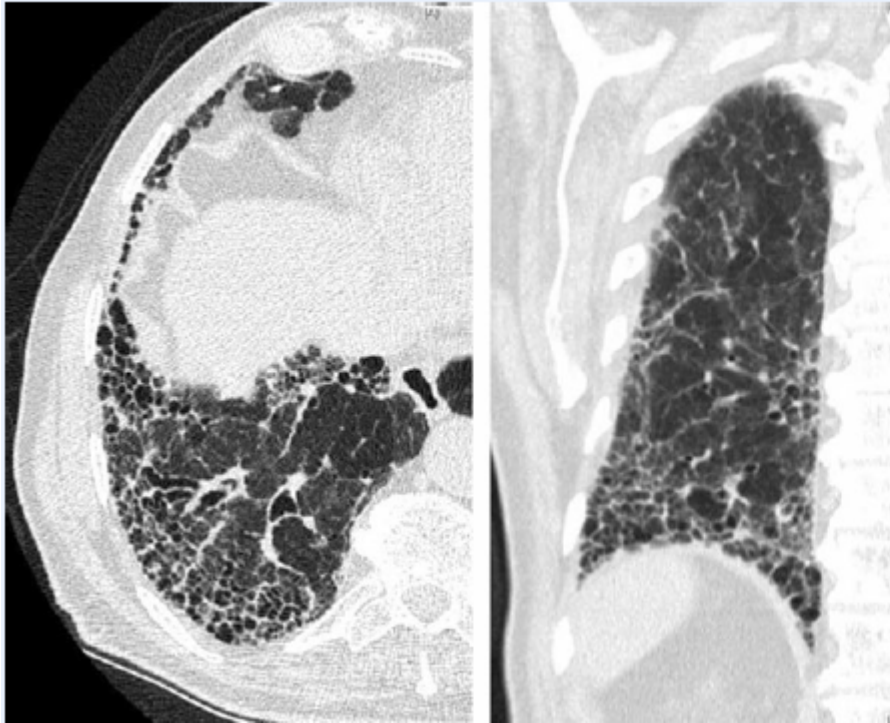
^bAdditional criteria based on consensus opinion of committee members: Volumetric axial scans, reconstructed at <2 cm intervals

^cAdditional criteria based on consensus opinion of committee members: Reconstructed slice collimation of <1.5 mm

Raghu et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824 (online supplement).



UIP-Muster



Verteilungsmuster:

- Subpleural > peripher > zentral
- Dorsobasal > apikal
- Asymmetrisch

Charakteristisch ist die zeitliche und örtliche Verteilung von Fibrose/Inflammation/normaler Lunge

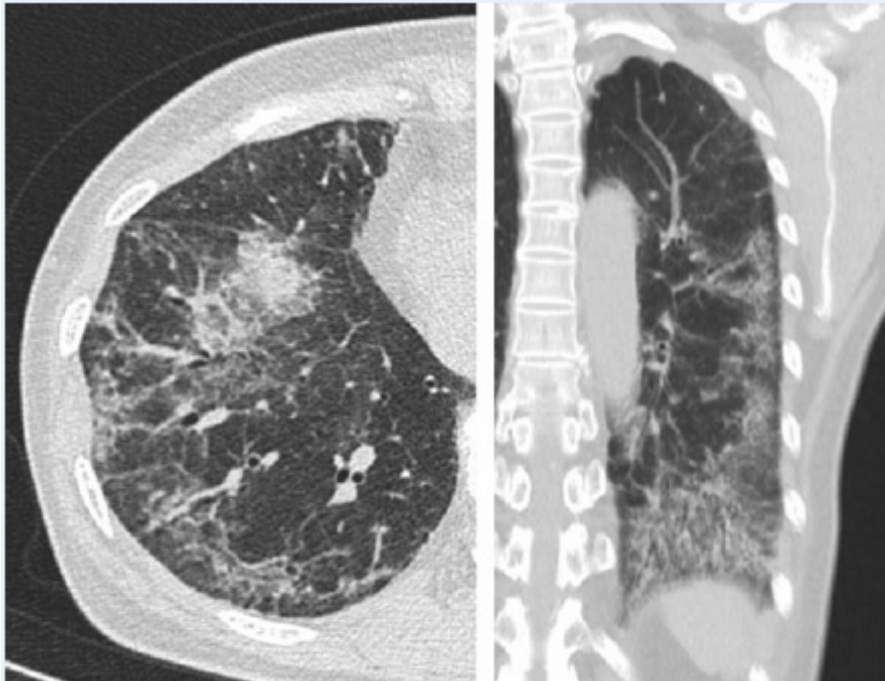
Pattern:

- Honigwaben
- Traktionsbronchiektasen
- Wenig Milchglastrübung

- **IPF**
- **Kollagenosen**



NSIP-Muster



Verteilungsmuster:

- Peripher > zentral
- Basal > apikal
- Bilateral (symmetrisch)

Trotz der peripheren Prädominanz ist eine subpleurale Aussparung charakteristisch

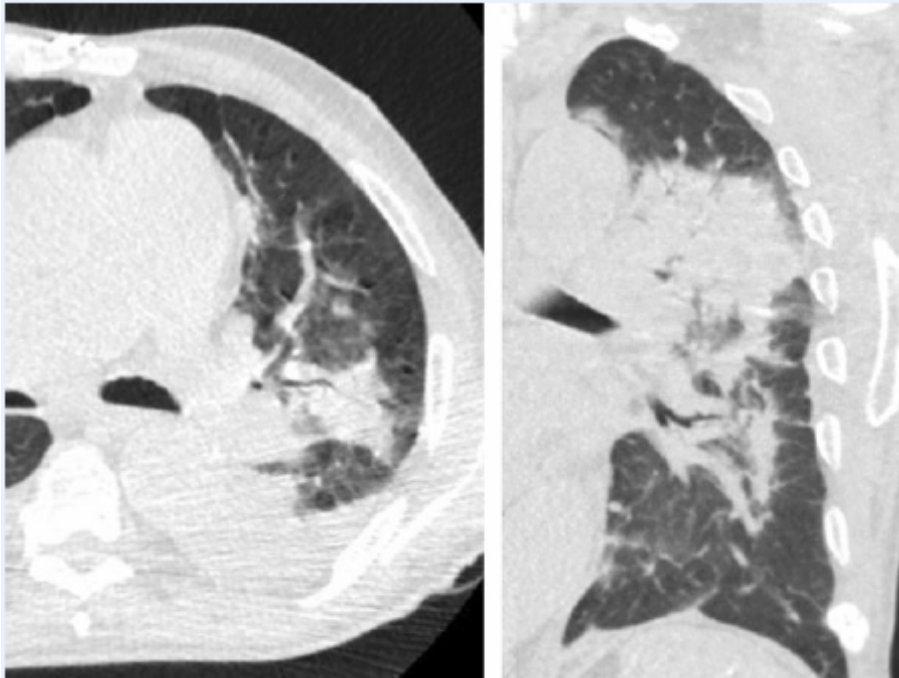
Pattern:

- Überwiegend Milchglastrübung
- Retikuläre Zeichnungsvermehrung
- Konsolidierung

- **Kollagenosen**



organisierende Pneumonie

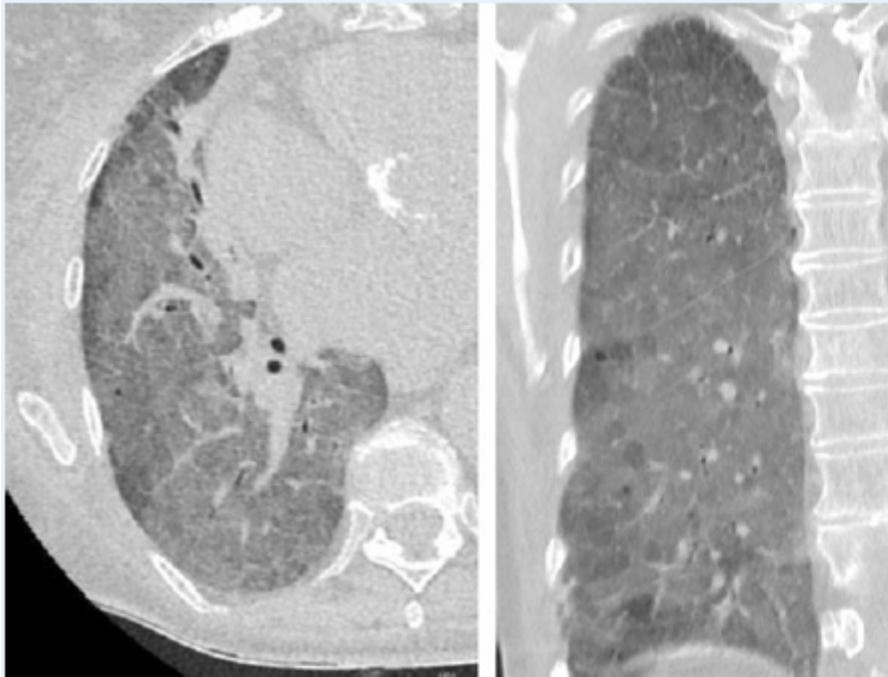


Mehrere große unregelmäßig verteilte, oft sehr dichte Konsolidierungen, die in ihrer Begrenzung ein Mischbild aus scharfer Begrenzung und flauer Begrenzung sowie spikulierten Ausziehungen zeigen

- Vaskulitiden
- DD: COP



diffuser Alveolarschaden



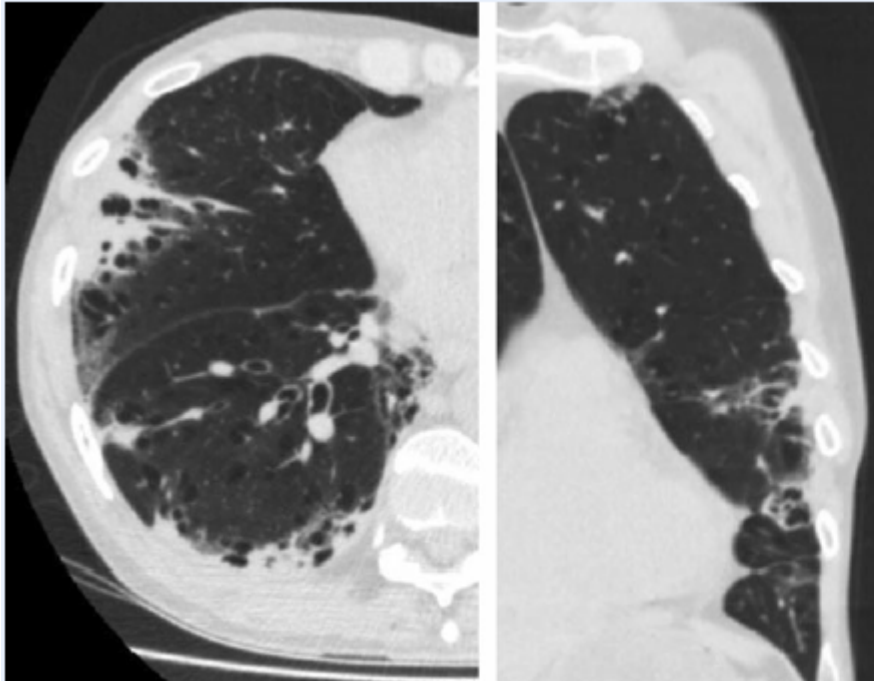
Verteilungsmuster ist sehr variabel und abhängig von der Genese, z. B.:

- Bei ARDS in den „abhängigen Partien“
- Bei akuter Exazerbation einer Fibrose ohne typische Lokalisation
- Bei Strahlenschäden in den bestrahlten Arealen zusammenhängende milchglaustrübe, flächige Parenchymkonsolidierung unter Einhaltung der anatomischen Grenzen, meist mit positivem Aerobronchiogramm

- **akuter Schub bei**
 - **Kollagenose**
 - **Vaskulitis**



lymphoide interstitielle Pneumonie



Verteilung:

Diffus gleichmäßig in allen Lungenanteilen

- Zentrilobulär feinnoduläre pleuraständige gröbere Noduli/Granulome
- 1–3 cm durchmessende feinwandige Zysten
- Häufig Milchglastrübung
- Später retikuläre Zeichnungsvermehrung entlang der bronchovaskulären Bündel
- Lymphadenopathie

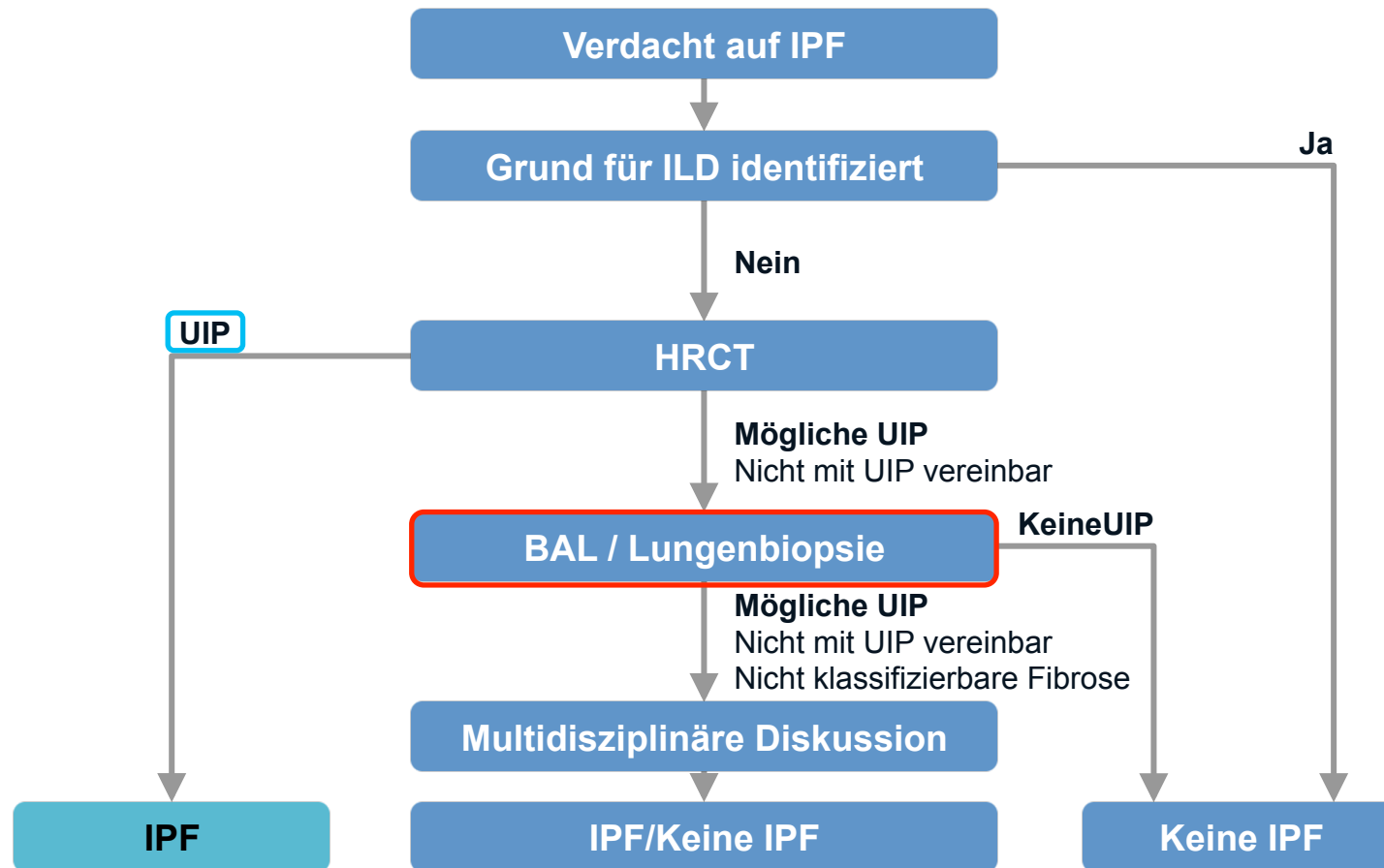
- Sjögren Syndrom



mögliche CT-Muster

	UIP	NSIP	COP	LIP	DAD	Hämorrhagische Alveolitis	Andere Atemwegs-erkrankungen
Rheumatoide Arthritis	+++	++	++	+	+	–	+++
Systemische Sklerose	+	+++	+	–	+	–	+
Dermatomyositis/ Polymyositis	+	+++	+++	–	++	–	+
Sjögren-Syndrom	+	++	–	++	+	–	–
Mischkollagenose	+	++	+	–	–	–	–
Systemischer Lupus erythematodes	+	++	+	+	++	+	+
GPA	+	+	++	–	+	+++	+
EGPA	+	+	–	–	+	++	+++
MPA	+	+	–	–	+	++	–

Diagnostischer Algorithmus für die IPF (2011 ATS guidelines)





Bronchoalveoläre Lavage

Variable	N	Minimum	Median	Maximum	5 th Pctl	10 th Pctl	90 th Pctl	95 th Pctl
Age (years)	295	18	27	65	19	21	51	59
Sex (females/males)	163/132							
Return volume (mL)	266	106	184	226	132	149	206	210
Recovery (%)	266	42	74	90	53	60	82	84
Viability (%)	292	72	93	99	82	85	98	98
Total Cell Number ($\times 10^6$)	266	5	16	74	8	9	24	28
Cell concentration ($\times 10^6$ /L)	266	29	85	370	43	51	142	171
Macrophages (%)	284	50	91	98	72	76	96	96
Macrophages ($\times 10^6$ /L)	255	23	74	248	36	44	117	157
Lymphocytes (%)	284	0.8	7	48.2	2	3	20	26
Lymphocytes ($\times 10^6$ /L)	255	0.4	6	178.3	2	2	19	24
Neutrophils (%)	284	0	1	18.30	0	0	3	4
Neutrophils ($\times 10^6$ /L)	255	0	1	16.31	0	0	3	4
Eosinophils (%)	283	0	0	6.00	0	0	0	1
Eosinophils ($\times 10^6$ /L)	254	0	0	5.10	0	0	0	1
Basophils (%)	284	0	0	0.40	0	0	0	0
Basophil ($\times 10^6$ /L)	255	0	0	0.35	0	0	0	0
Mast Cells (per 10 visual fields)	214	0	1	48.00	0	0	7	10

doi:10.1371/journal.pone.0043644.t002



Bronchoalveoläre Lavage

IPF: moderate Neutro- & Eosinophilie

	UIP
Total subjects n	35
Subjects with normal BAL	1
Macrophages %	73 (24–89)
Neutrophils %	9 (1–58)
Lymphocytes %	4 (0–42)
Eosinophils %	7 (0–32)
Total cells [#] ×10 ⁵ mL ⁻¹	2.4 (0.4–11.6)

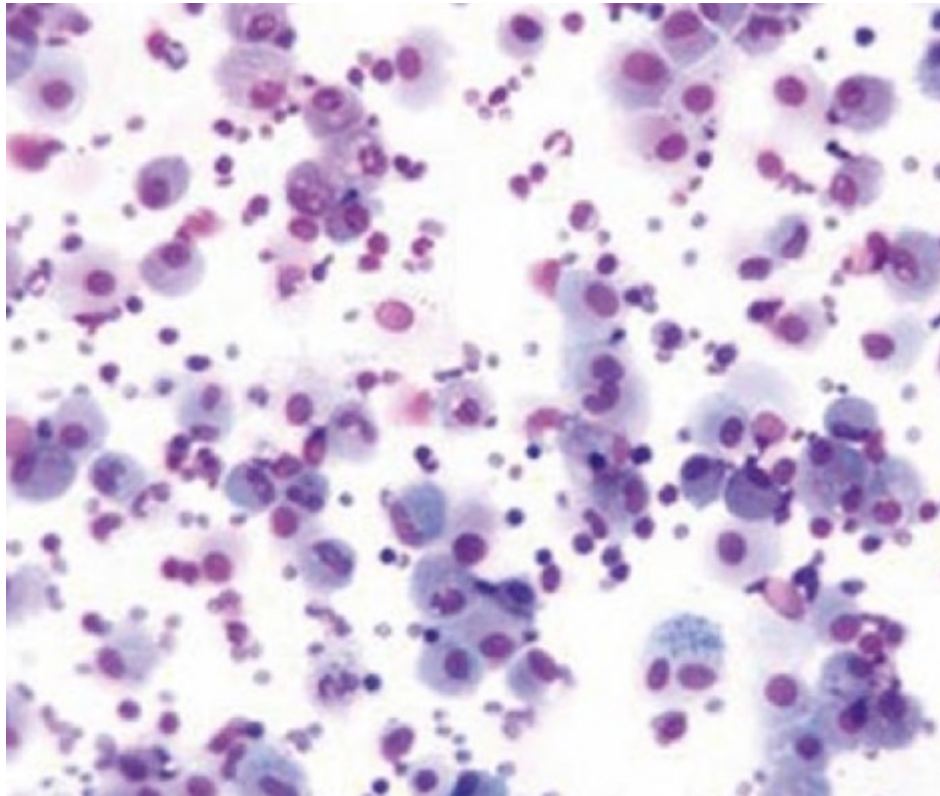


Bronchoalveoläre Lavage

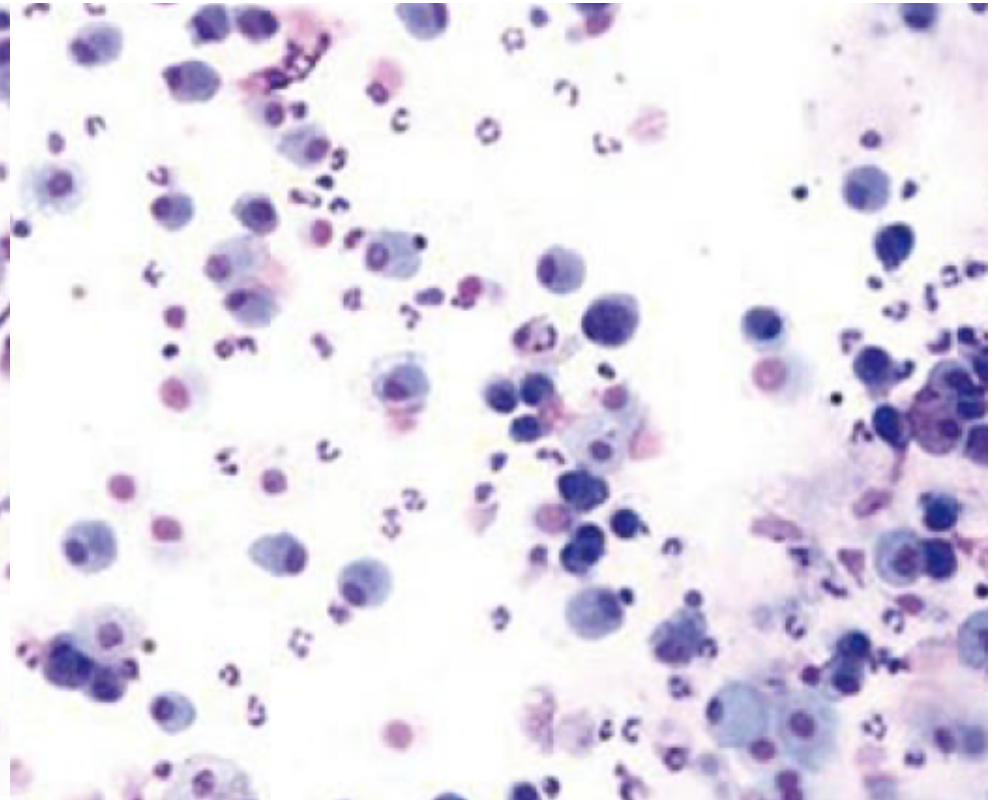
RA und Kollagenosen		
<i>Erkrankung</i>	<i>Akute Alveolitis/Fibrose</i>	<i>Subklinische Alveolitis</i>
RA	Neutrophilie, Lymphozytose	Lymphozytose
Sjögren-Syndrom	(Neutrophilie), Lymphozytose	Lymphozytose
SLE	Neutrophilie, Lymphozytose	Lymphozytose
PM/DM	Neutrophilie	Neutrophilie
MCTD	Neutrophilie	Neutrophilie
Systemische Sklerose	Neutrophilie, Eosinophilie	Neutrophilie, Eosinophilie



Bronchoalveoläre Lavage



lymphozytär



granulozytär

Histopathologische Kriterien für ein UIP-Muster

Kommentar

Präoperativ und interdisziplinär sollen die Seite und die Segmente der Biopsie unter Berücksichtigung der HRCT festgelegt werden. Gebiete, die ausschließlich aus Honigwaben bestehen, sollen nicht biopsiert werden.

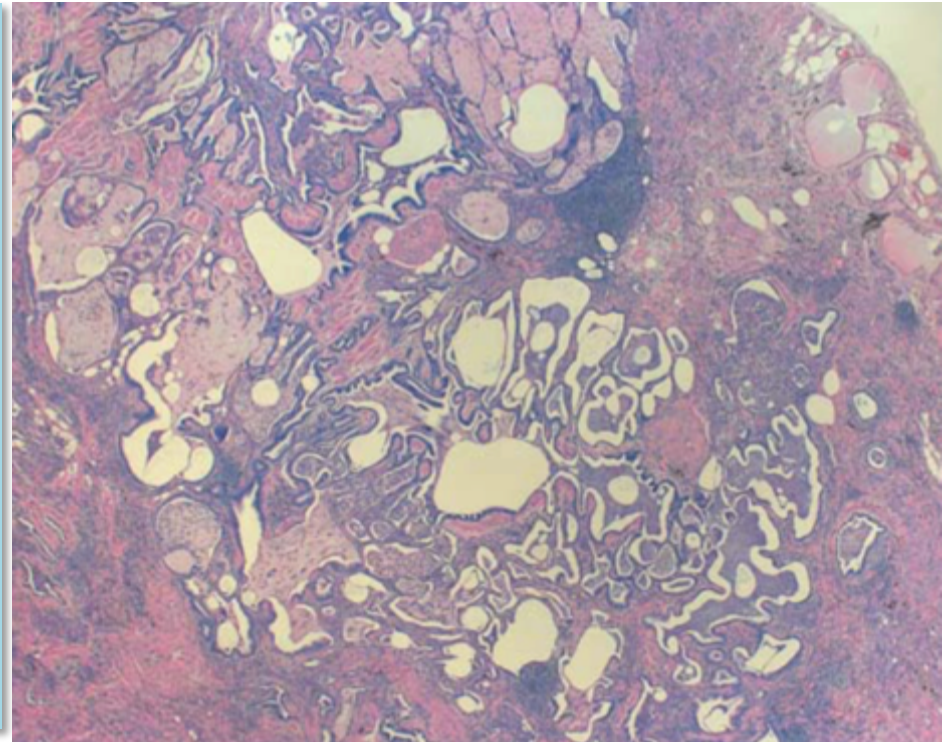
(Abstimmung: 22 Ja, 0 Nein, 0 Enthaltung)

Histopathologische Kriterien für ein UIP-Muster

Diagnostische Kriterien für ein UIP Muster in der Histologie

1. Merkliche **Fibrose**+/- “**honeycombing**”, prädominant subpleural/paraseptal verteilt
2. **Heterogenität** bezügl. räuml. Verteilung
3. **Fibroblasten-Foki**
4. **kein** anderes Muster

Das UIP Muster muss ALLE 4 Kriterien beinhalten*



- Sind nicht alle 4 Kriterien erfüllt liegt kein UIP Muster vor,
- stattdessen: “**wahrscheinliche UIP**”, “**mögliche UIP**” oder “**unvereinbar mit UIP**”

Zusammenschau HR-CT und Lungenbiopsie

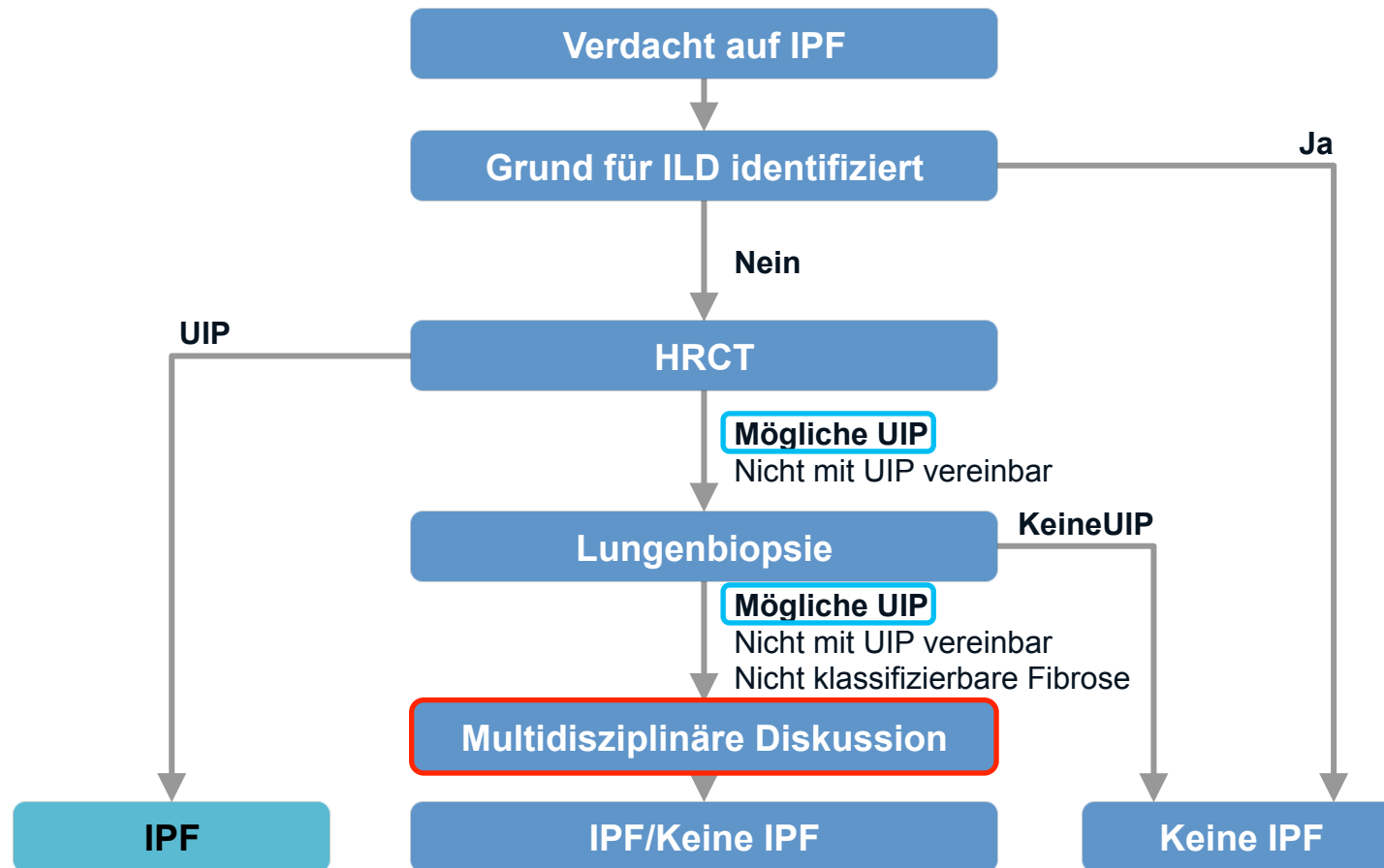
HRCT-Muster ¹	Chirurgisches Lungenbiopsie-muster ¹	Diagnose IPF? ²
UIP	UIP	ja
	wahrscheinliche UIP	
	mögliche UIP	
	nicht klassifizierbare Fibrose ³	
	keine UIP	nein
mögliche UIP	UIP	ja
	wahrscheinliche UIP	wahrscheinlich ⁴
	mögliche UIP	
	nicht klassifizierbare Fibrose ³	
	keine UIP	nein
unvereinbar mit UIP	UIP	möglich ⁴
	wahrscheinliche UIP	nein
	mögliche UIP	
	nicht klassifizierbare Fibrose ³	
	keine UIP	



histologische Reaktionsmuster

Reaktionsmuster	RA	SLE	Sklerodermie	PM/DM	SS	MCTD
Intersitielle Läsionen						
UIP	+	+	+	+	+	+
Diffuser Alveolarschaden	+	+	+	+		+
NSIP	+	+	+	+	+	+
Lymphozytäre IP	+	+	+	+	+	+
Organisierende Pneumonie	+		+		+	+
Granulomatöse IP	+	+				+
Apikale fibrobullöse Erkrankung	+		+			+
Aspirationspneumonie			+	+	+	+
Nekrobiotische Rheumaknoten	+					+
Amyloidose	+					+
Alveoläre Läsionen						
Diffuse Hämorrhagien	+			+		+
Eosinophile Pneumonie	+	+	+			+
Alveoläre Proteinose				+		+

Diagnostischer Algorithmus für die IPF (2011 ATS guidelines)



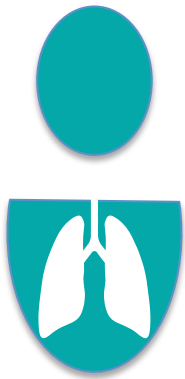


Empfehlung: Wir empfehlen, bei der Beurteilung der IPF ein multidisziplinäres Konsil einzusetzen (starke Empfehlung, geringe Evidenz).

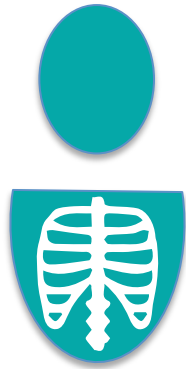
ILD-Board

jeden 1. Mittwoch im Monat im Besprechungsraum der Lungenabteilung

optional



Pulmologe



Radiologe



Pathologe

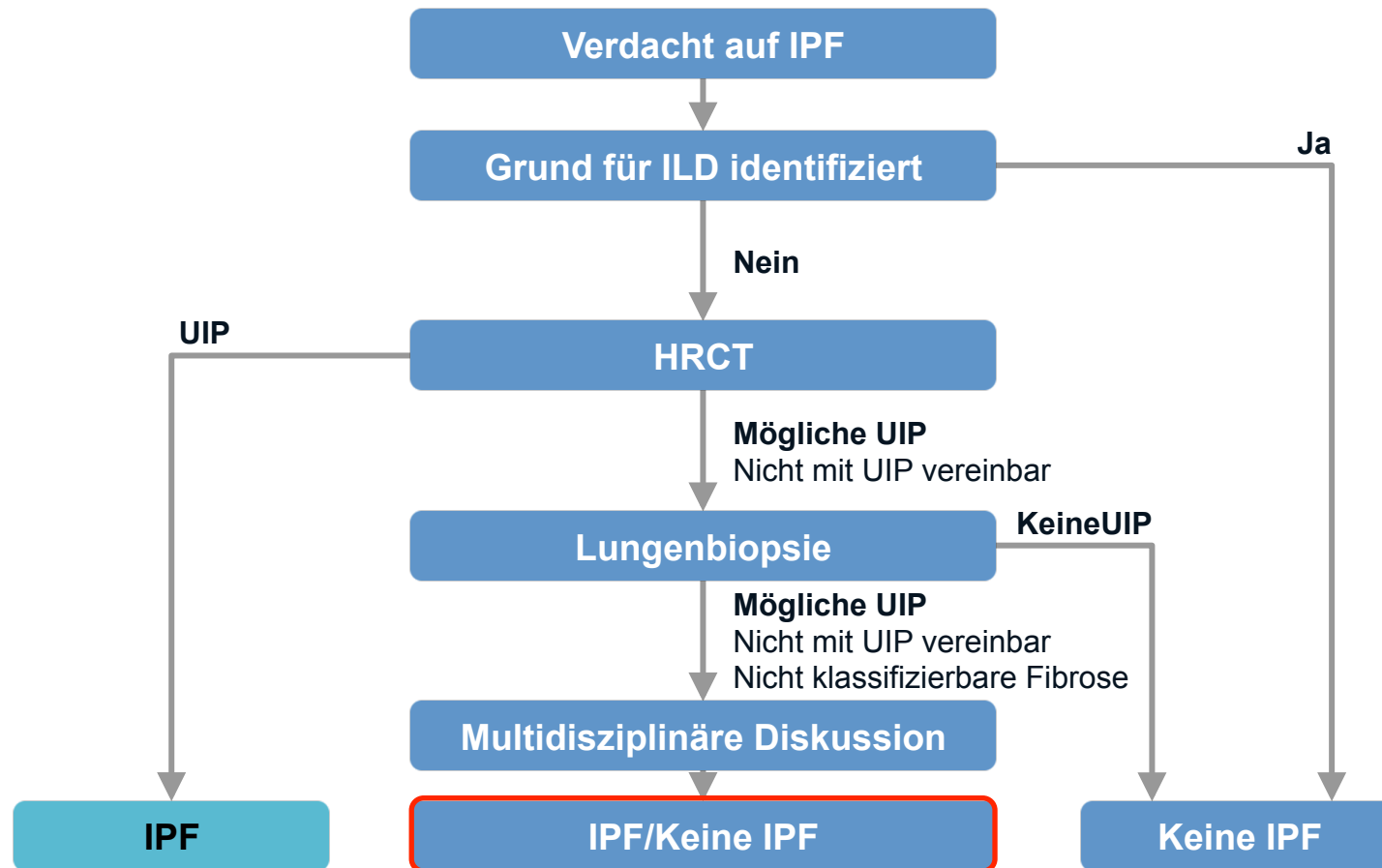


Thoraxchirurg



Kardiologe,
Rheumatologe,
Gastroenterologe
etc.

Diagnostischer Algorithmus für die IPF (2011 ATS guidelines)

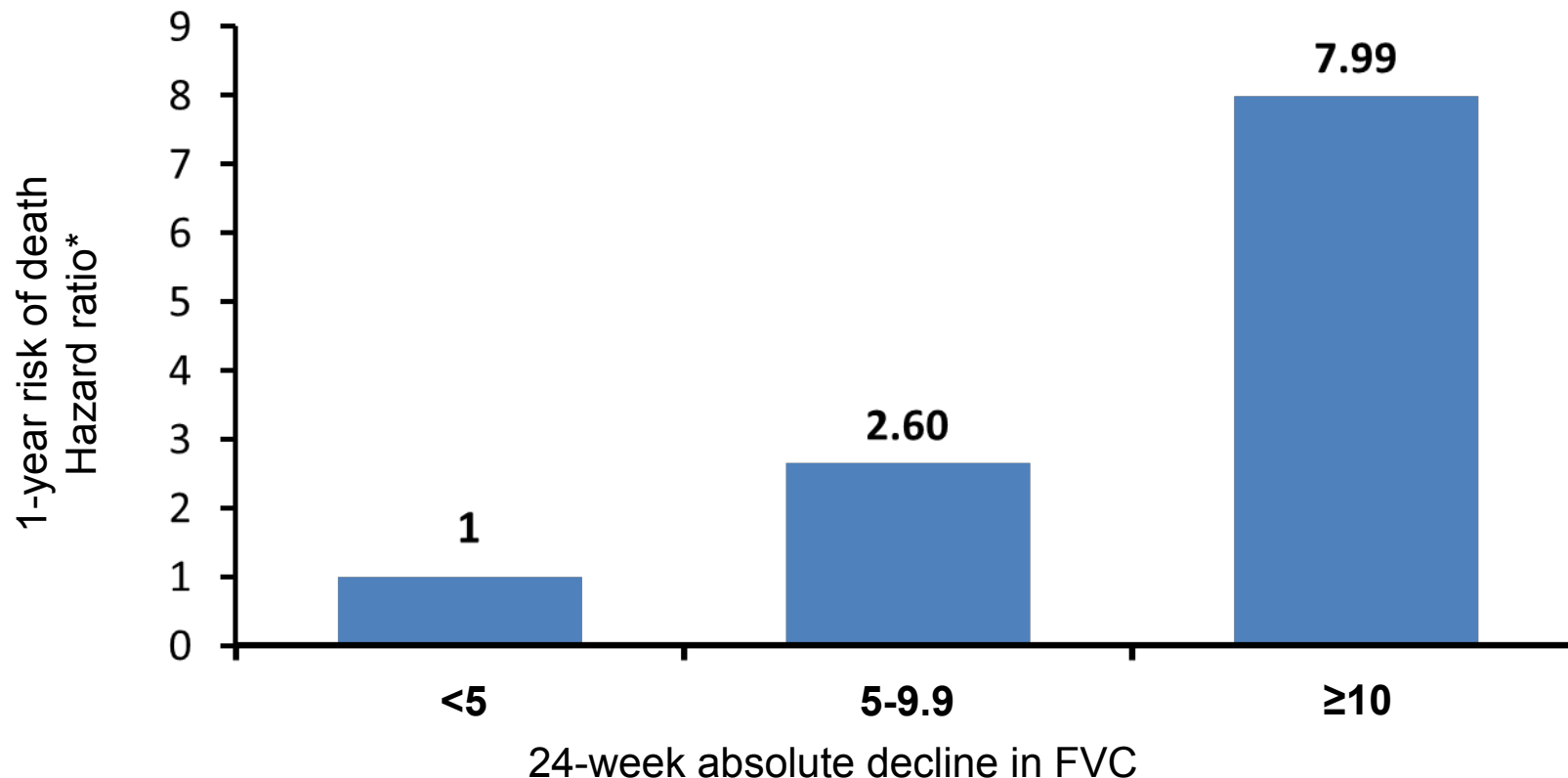


medikamentöse Therapie der IPF

	2015 guideline	2011 guideline
New treatment recommendations		
Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor	Conditional recommendation for use	Not addressed
Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan)	Strong recommendation against use	Not addressed
Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor with one target	Strong recommendation against use	Not addressed
Phosphodiesterase-5 inhibitor (sildenafil)	Conditional recommendation against use	Not addressed
Revised treatment recommendations		
Pirfenidone	Conditional recommendation for use	Weak recommendation against use
Dual endothelin receptor antagonists (macitentan and bosentan)	Conditional recommendation against use	Strong recommendation against use
Anticoagulant (warfarin)	Strong recommendation against use	Weak recommendation against use
Combination prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine	Strong recommendation against use	Weak recommendation against use
Unchanged treatment recommendations		
Anti-acid therapy	Conditional recommendation for use	Weak recommendation for use
N-acetylcysteine monotherapy	Conditional recommendation against use	Weak recommendation against use

Die forcierte Vitalkapazität (FVC) als Mortalitätsprädiktor

Ein kategorischer **FVC Verlust von 10% oder mehr innerhalb von 6 Monaten** kann als Prädiktor der Mortalität herangezogen werden



*Hazard ratio compared with patients whose % FVC declined by <5%

Pirfenidon

Anti-fibrotisch

- **Hemmt** die Synthese und Wirksamkeit von **TGF- β** , einem Mediator der Fibrogenese^{1,2,4}
- Hemmt **Fibroblastenproliferation**^{1,2}
- Schwächt **Kollagensekretion**^{1,2,4,7}
- Reduzierte Expressierung von **pro-fibrotischen Genen**^{1,4}

Anti-inflammatorisch

- **Reduzierte TNF- α Sekretion** in Endotoxin-stimulierten Zellen^{3,5,6}
- Präklinische Studie: Prophylaktische Verabreichung von Pirfenidon schützt vor septischem Schock
 - ↓ **Pro-inflammatorische Zytokine**⁵
 - ↑ **Anti-inflammatorische Zytokine**⁵

Anti-oxidativ

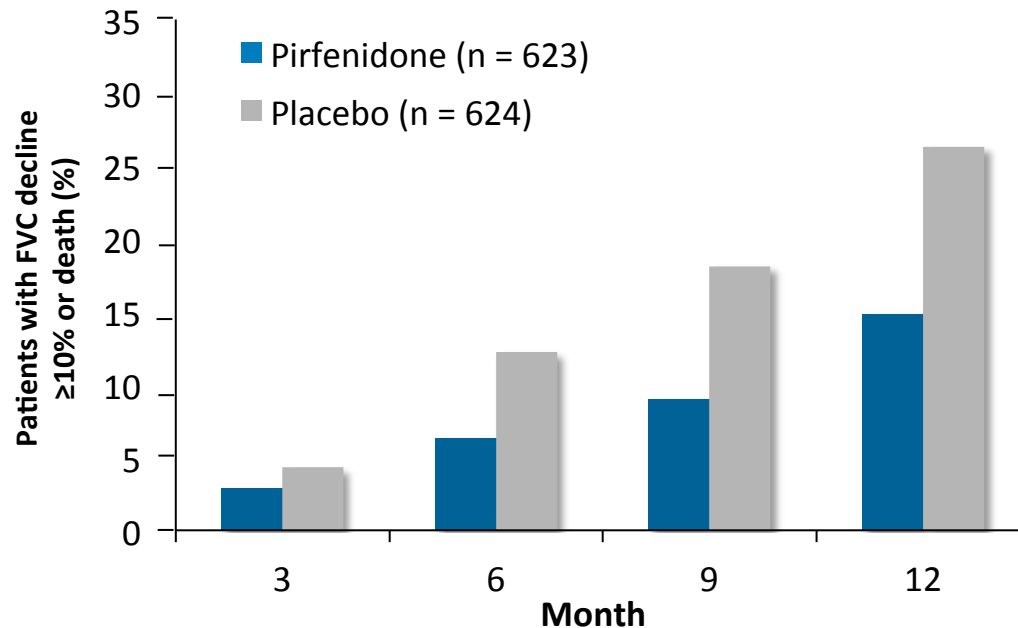
- Präklinische Studie: **anti-oxidative** und **anti-fibrotische** Wirksamkeit bei Zirrhose⁸

Obwohl der Wirkungsmechanismus von Pirfenidon unklar ist, zeigen die Ergebnisse von *in vitro* und *in vivo* Studien multiple biologische Effekte auf

TGF- β : transforming growth factor- β ; TNF- α : tumour necrosis factor- α .

1. Di Sario A et al. J Hepatol 2002;37:584-591; 2. Schaefer CJ et al. Eur Respir Rev 2011;20:85-97;
3. Oku H et al. Eur J Pharmacol 2008;590:400-408; 4. Nakayama S et al. Life Sci 2008;82:210-217; 5. Oku H et al. Eur J Pharmacol 2002;446:167-176;
6. Grattendick KJ et al. Int Immunopharmacol 2008;8:679-687; 7. Iyer SN et al. J Pharmacol Exp Ther 1999;289:211-218;
8. Salazar-Montes et al. Eur J Pharmacol 2008;595:69-77.

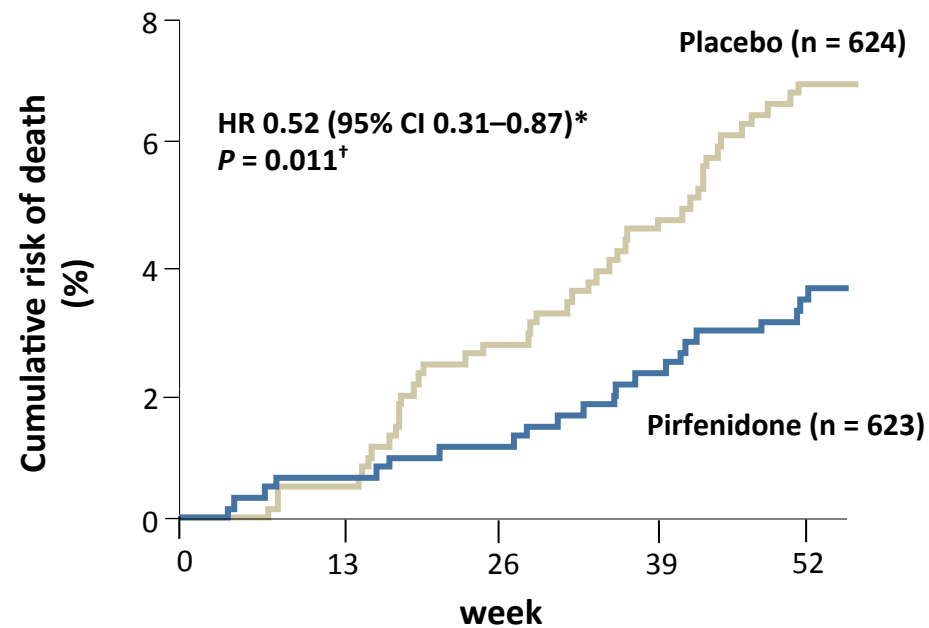
CAPACITY und ASCEND gepoolt: Reduktion des FVC Abfalls durch Pirfenidon



Month	Absolute difference (%)	Relative difference (%)	Rank ANCOVA P-value
3	1.4	33.2	< 0.0001
6	5.9	48.6	< 0.0001
9	9.1	50.4	< 0.0001
12	11.5	43.8	< 0.0001

Pirfenidon führt zu einem **um 44% geringeren Anteil** an Patienten mit einem **FVC Verlust von ≥ 10% oder Tod nach 52 Wochen**

CAPACITY und ASCEND gepoolt: Gesamtmortalität



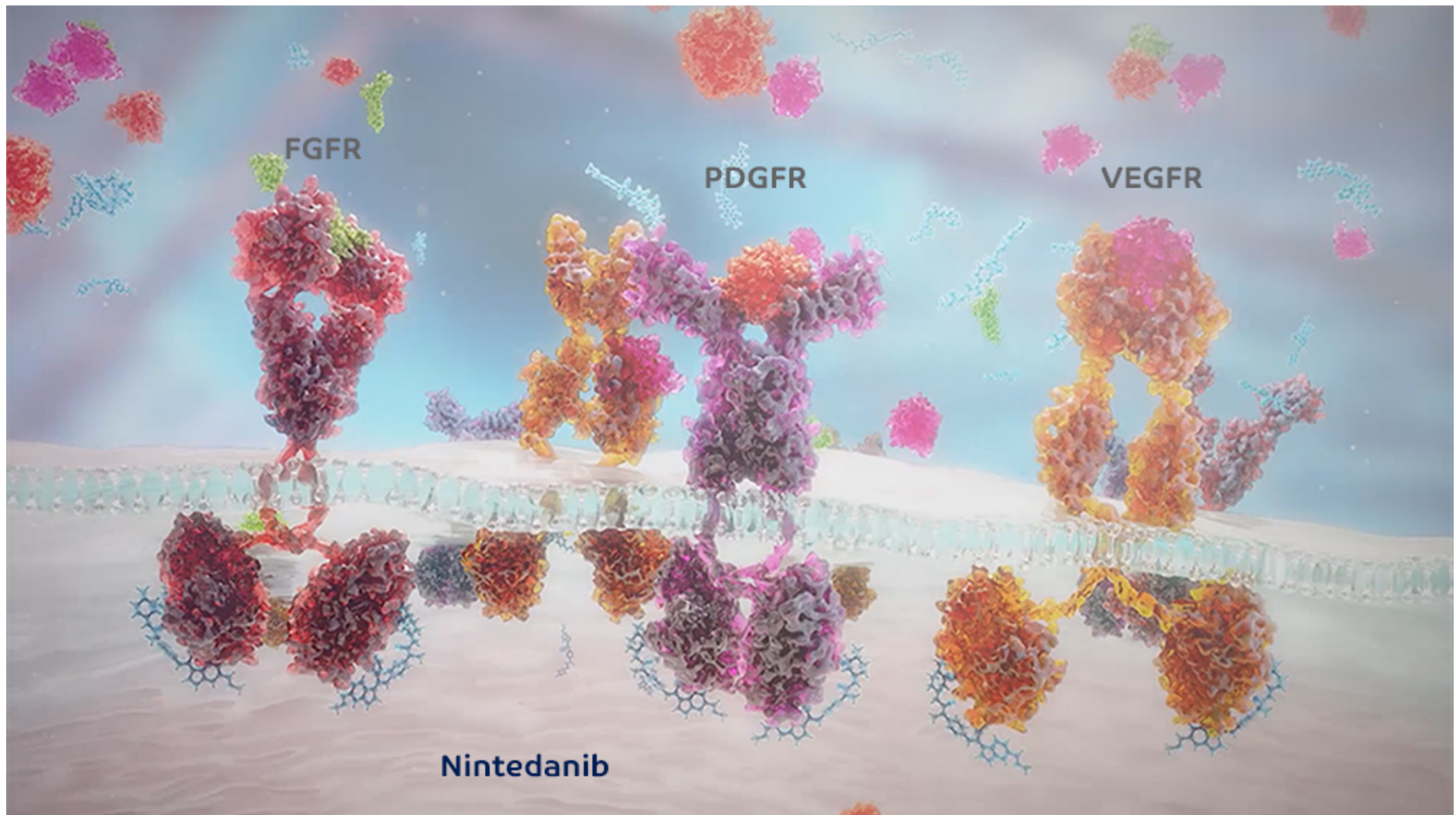
Patients at risk, n		
Week	Pirfenidone	Placebo
0	490	624
13	618	619
26	609	603
39	596	586
52	509	490

Die prä-spezifizierte gepoolte Analyse der Gesamtmortalität zeigt, dass Pirfenidon das Risiko der **Gesamtmortalität um 48% nach 52 Wochen reduziert**

* Cox proportional hazards model; [†] log-rank test.

Nintedanib

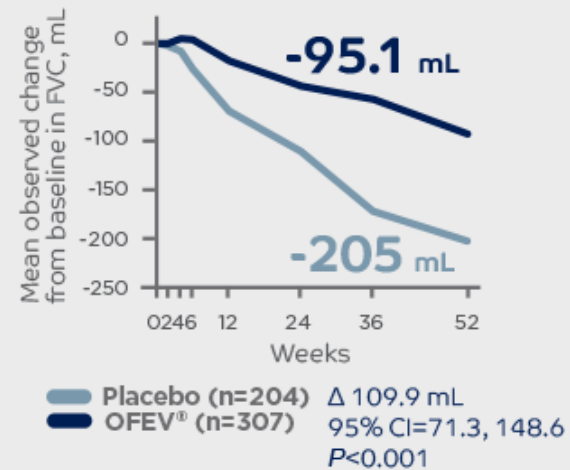
TRIPLE ANGIOGENESIS INHIBITOR



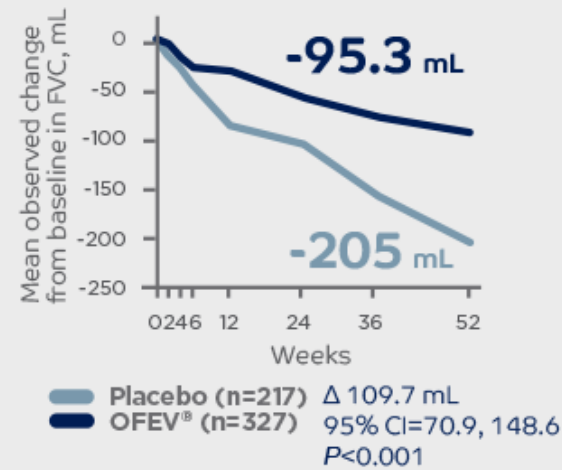
Nintedanib

VERZÖGERTER ABFALL DER FVC

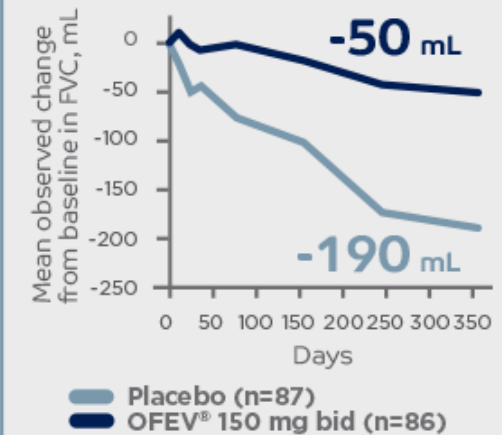
INPUTSIS®-1



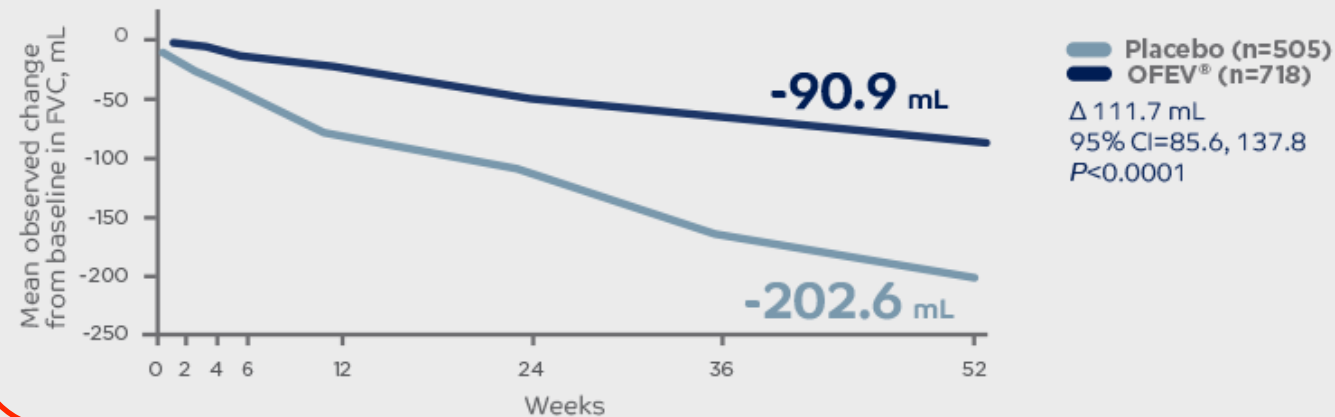
INPUTSIS®-2



TOMORROW



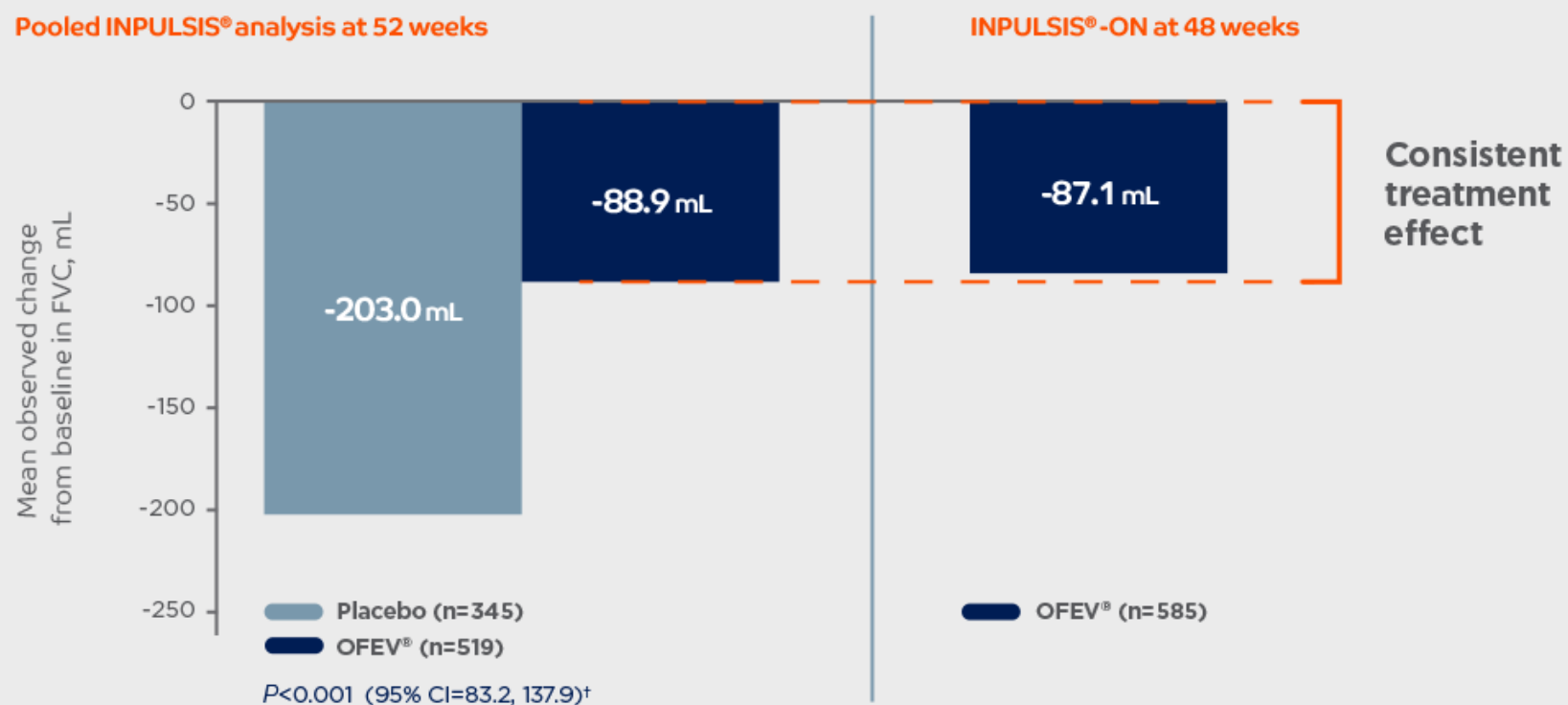
POOLED ANALYSIS: INPUTSIS®-1, INPUTSIS®-2, AND TOMORROW†



†Pooled analysis of data from three 52-week trials with OFEV® (nintedanib), INPUTSIS®-1, INPUTSIS®-2, and TOMORROW, including 1231 patients with IPF. Annual rate of decline in FVC was the predefined primary endpoint in the TOMORROW and INPUTSIS® trials (Richeldi L, et al. NEJM 2014;370:2071-2082; Richeldi L, et al. NEJM 2011;365:1079-1087; Richeldi L, et al. Respir Med 2016;113:74-9).

Nintedanib

Change in FVC from baseline was consistent over 2 years with OFEV® (nintedanib)^{1,2}



Duration of exposure in patients treated with OFEV® in both INPULSIS® and INPULSIS®-ON:

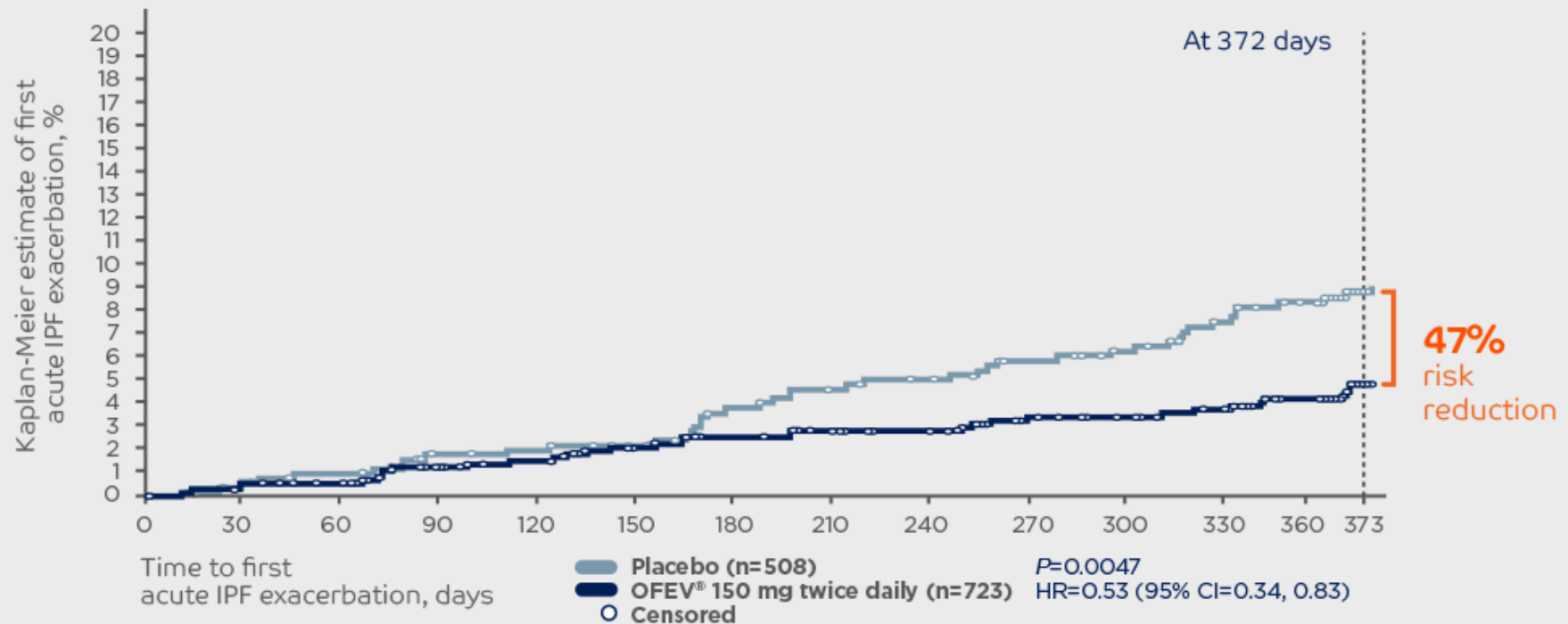
- Mean (SD) exposure: 29.2 months (±6.6 months)
- Min-max exposure; 11.9-40.6 months

No new safety concerns were identified following long-term treatment with OFEV®.

Nintedanib

GEPOOLTE REDUKTION AKUTER IPF-EXAZERBATIONEN

POOLED ANALYSIS: INPULSIS®-1, INPULSIS®-2, AND TOMORROW

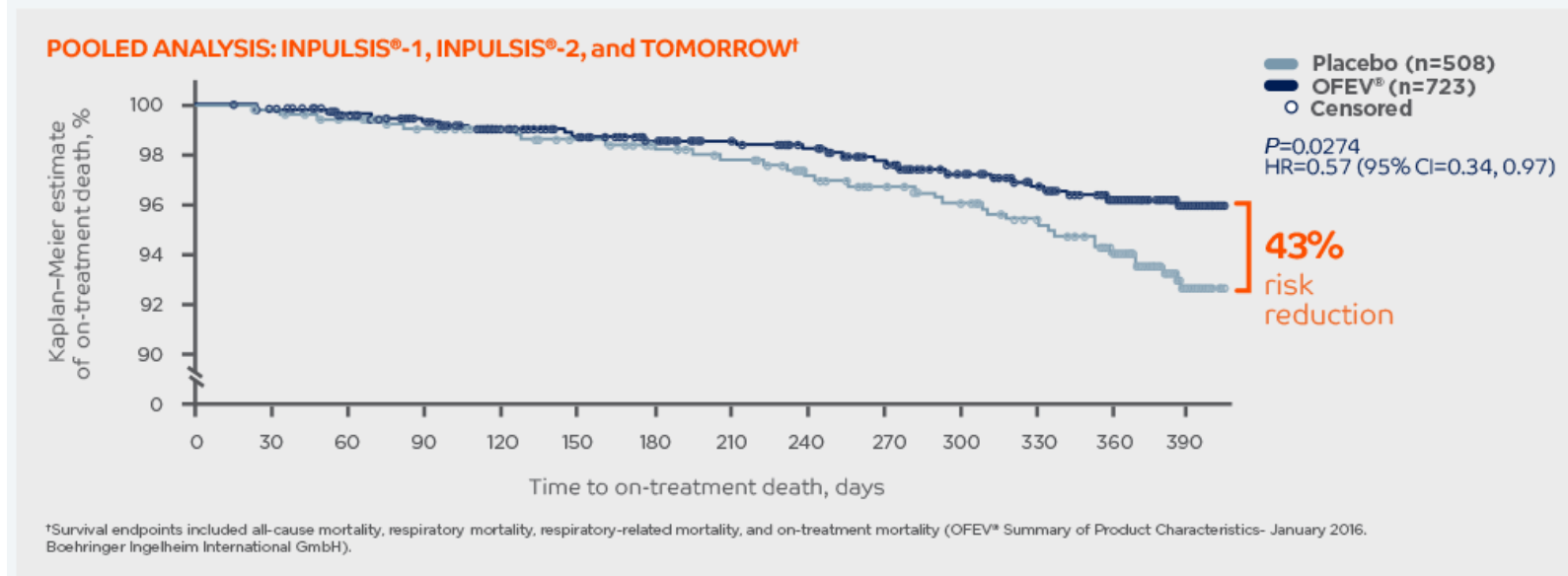


Nintedanib

GEPOOLTE REDUKTION DER GESAMTMORTALITÄT

On-treatment mortality

OFEV® significantly reduced the risk of on-treatment mortality[†] by 43% in a pooled analysis of 3 clinical trials^{5-7*}



*On-treatment mortality included deaths that occurred between randomization and up to 28 days after last treatment.²

[†]The effect of nintedanib on mortality in patients with IPF was analyzed using pooled data from the TOMORROW and INPULSIS® trials. All-cause, respiratory, and on-treatment mortality were secondary endpoints in the TOMORROW and INPULSIS® trials.^{2,3,6}

weitere Therapiemaßnahmen bei IPF

	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Langzeitsauerstofftherapie ¹	stark positiv	sehr gering
Lungentransplantation	stark positiv	gering
Mechanische Beatmung (IPF-bedingt)	schwach negativ	gering
Pulmonale Rehabilitation	schwach positiv	gering
Kortikosteroide bei akuter IPF-Exazerbation	schwach positiv	sehr gering
Gezielte PH-Therapie ²	schwach negativ	sehr gering
Asymptomatischer GER ³	keine Empfehlung	sehr gering

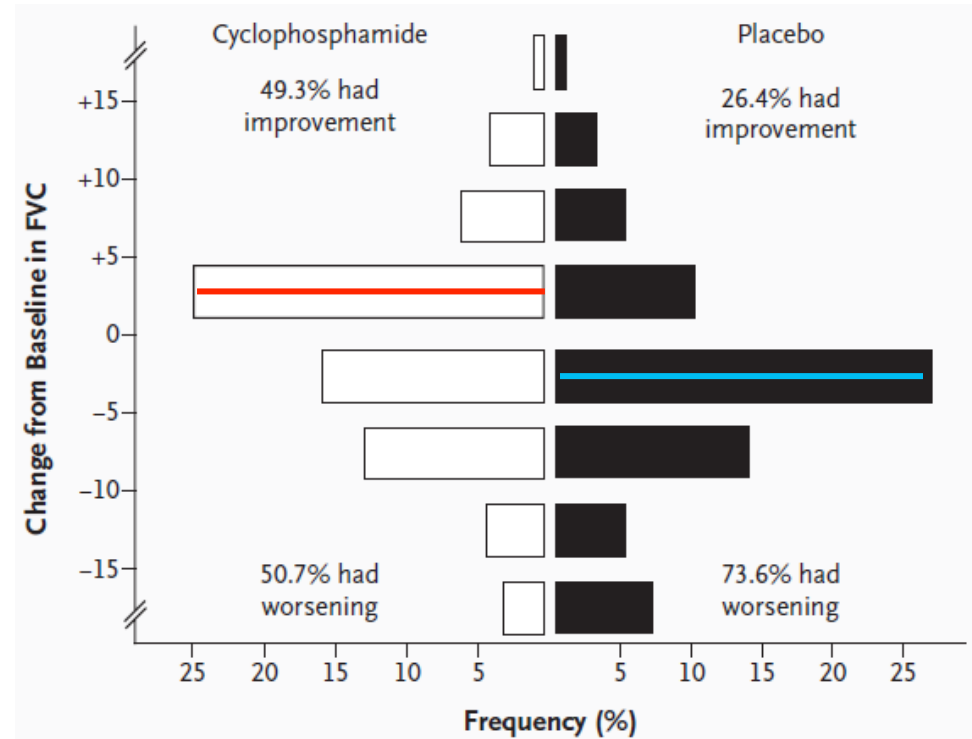
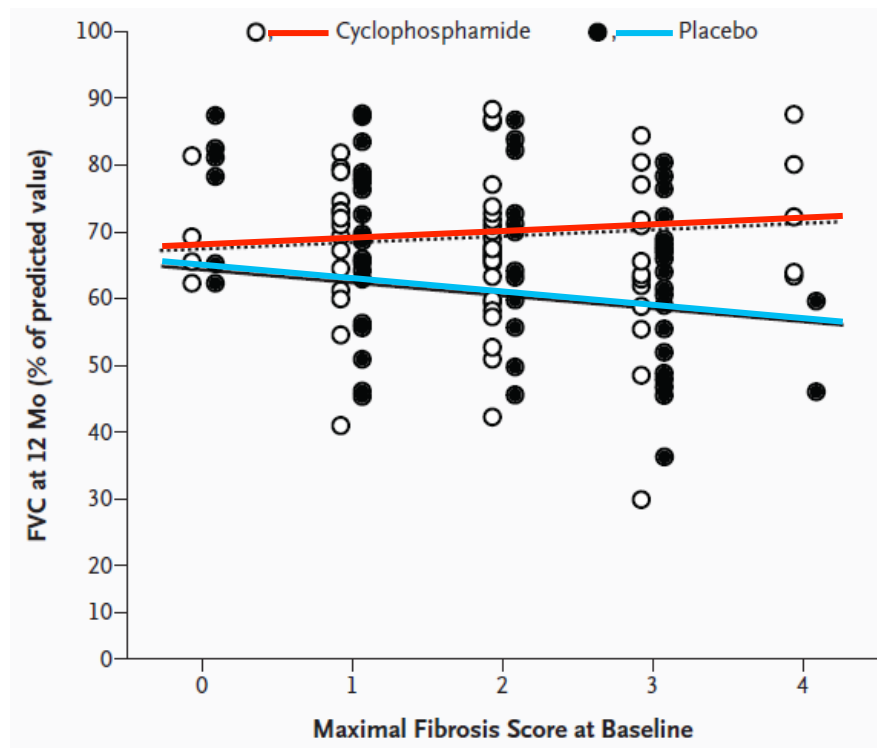
¹ unter Berücksichtigung der deutschen Leitlinie zur Langzeitsauerstofftherapie [322]

² unter Berücksichtigung der Kölner Konsensuskonferenz [219]

³ Abweichend von der internationalen Leitlinie sah die deutsche IPF-Konsensuskonferenz keine ausreichende Evidenz zur Empfehlung der Therapie des asymptomatischen GER, insbesondere, da die Diagnostik eines asymptomatischen GER schwierig und nur mittels aufwendiger Verfahren möglich ist, die als Screening nicht empfohlen werden können.

ORIGINAL ARTICLE

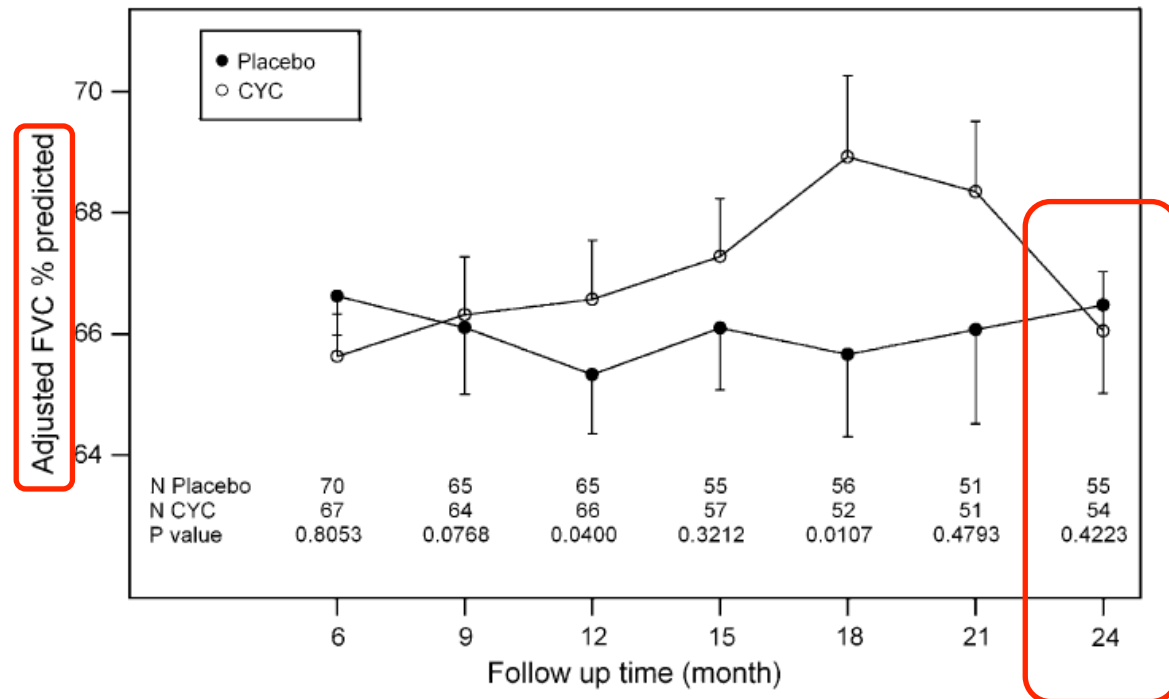
Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease



Tashkin et al., NEJM 2006
cyclophosphamide 2mg/kg vs. placebo, 1 yr.

Effects of 1-Year Treatment with Cyclophosphamide on Outcomes at 2 Years in Scleroderma Lung Disease

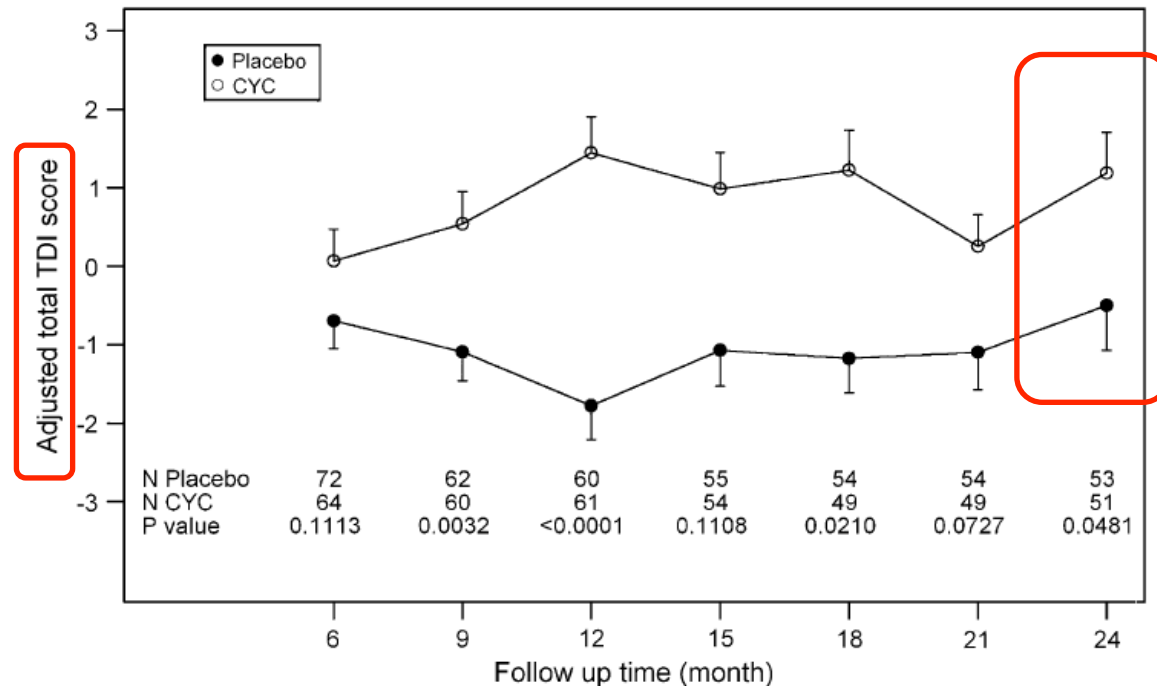
Donald P. Tashkin¹, Robert Elashoff², Philip J. Clements¹, Michael D. Roth¹, Daniel E. Furst¹, Richard M. Silver³, Jonathan Goldin⁴, Edgar Arriola⁵, Charlie Strange³, Marcy B. Bolster², James R. Seibold⁶, David J. Riley⁶, Vivien M. Hsu⁶, John Varga⁷, Dean Schraufnagel⁷, Arthur Theodore⁸, Robert Simms⁸, Robert Wise⁹, Fred Wigley⁹, Barbara White⁹, Virginia Steen¹⁰, Charles Read¹⁰, Maureen Mayes¹¹, Ed Parsley¹¹, Kamal Mubarak¹², M. Kari Connolly¹³, Jeffrey Golden¹³, Mitchell Oltman¹⁴, Barri Fessler¹⁴, Naomi Rothfield¹⁵, Mark Metersky¹⁵, Dinesh Khanna¹, Ning Li², and Gang Li², for the Scleroderma Lung Study Research Group*



Tashkin et al., Am J Resp Crit Care Med 2007
cyclophosphamide 2mg/kg vs. placebo for 1 yr.
follow-up data after 2 yrs.

Effects of 1-Year Treatment with Cyclophosphamide on Outcomes at 2 Years in Scleroderma Lung Disease

Donald P. Tashkin¹, Robert Elashoff², Philip J. Clements¹, Michael D. Roth¹, Daniel E. Furst¹, Richard M. Silver³, Jonathan Goldin⁴, Edgar Arriola⁵, Charlie Strange³, Marcy B. Bolster², James R. Seibold⁶, David J. Riley⁶, Vivien M. Hsu⁶, John Varga⁷, Dean Schraufnagel⁷, Arthur Theodore⁸, Robert Simms⁸, Robert Wise⁹, Fred Wigley⁹, Barbara White⁹, Virginia Steen¹⁰, Charles Read¹⁰, Maureen Mayes¹¹, Ed Parsley¹¹, Kamal Mubarak¹², M. Kari Connolly¹³, Jeffrey Golden¹³, Mitchell Oltman¹⁴, Barri Fessler¹⁴, Naomi Rothfield¹⁵, Mark Metersky¹⁵, Dinesh Khanna¹, Ning Li², and Gang Li², for the Scleroderma Lung Study Research Group*



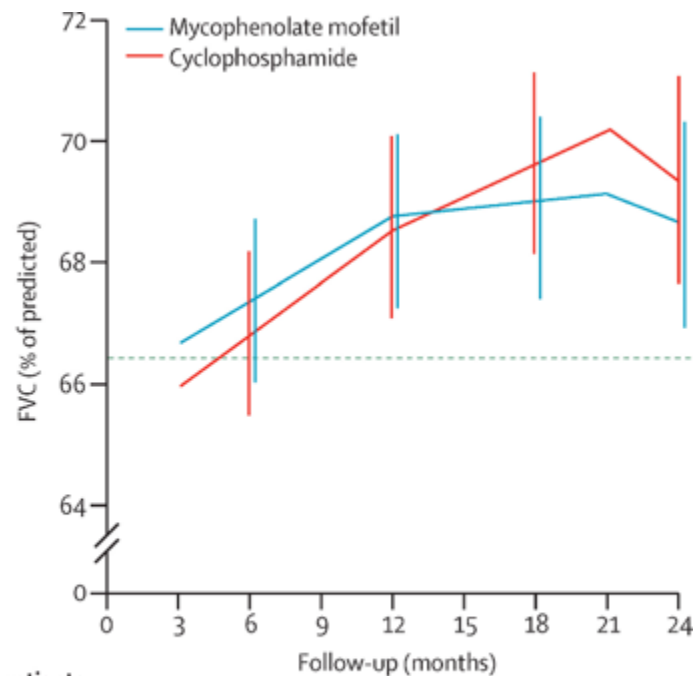
Tashkin et al., Am J Resp Crit Care Med 2007
follow-up 2 yrs.

THE LANCET

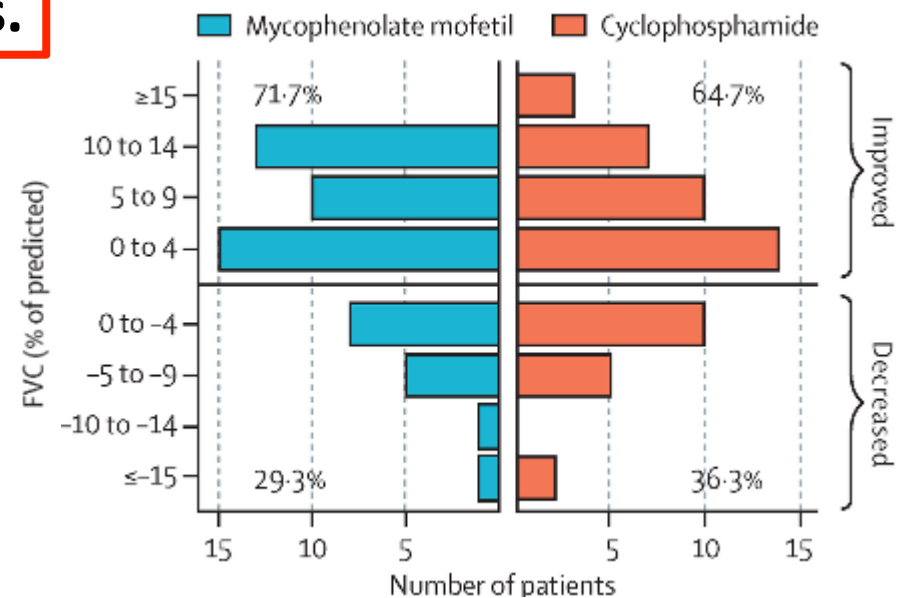
Respiratory Medicine

Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial

Prof Donald P Tashkin, MD, Prof Michael D Roth, MD, Prof Philip J Clements, MD, Prof Daniel E Furst, MD, Prof



n.s.



Number of patients		Follow-up (months)							
Mycophenolate mofetil	69	64	60	54	59	51	49	47	53
Cyclophosphamide	72	62	56	51	51	44	46	40	51

Tashkin et al., Lancet Resp 2016
CYC 2mg/kg 1yr + placebo 1yr vs. MYC 1500mg bid 2yrs

ALTERNATIVE???

- **AZA nach CYC** Berezne et al., J Rheumatol 2008
- **RTX** Jordan et al., Ann Rheum Dis 2015
- **Tocilizumab** Khanna et al., LANCET 2016
- **Stammzelltransplantation** Burt et al., LANCET 2011

andere Kollagenosen???

- Datenlage sehr dünn (KEINE RCT)
- meist **Induktion mit hochdos. GC**
- gefolgt von Basistherapie **AZA, CYC** oder **MMF**

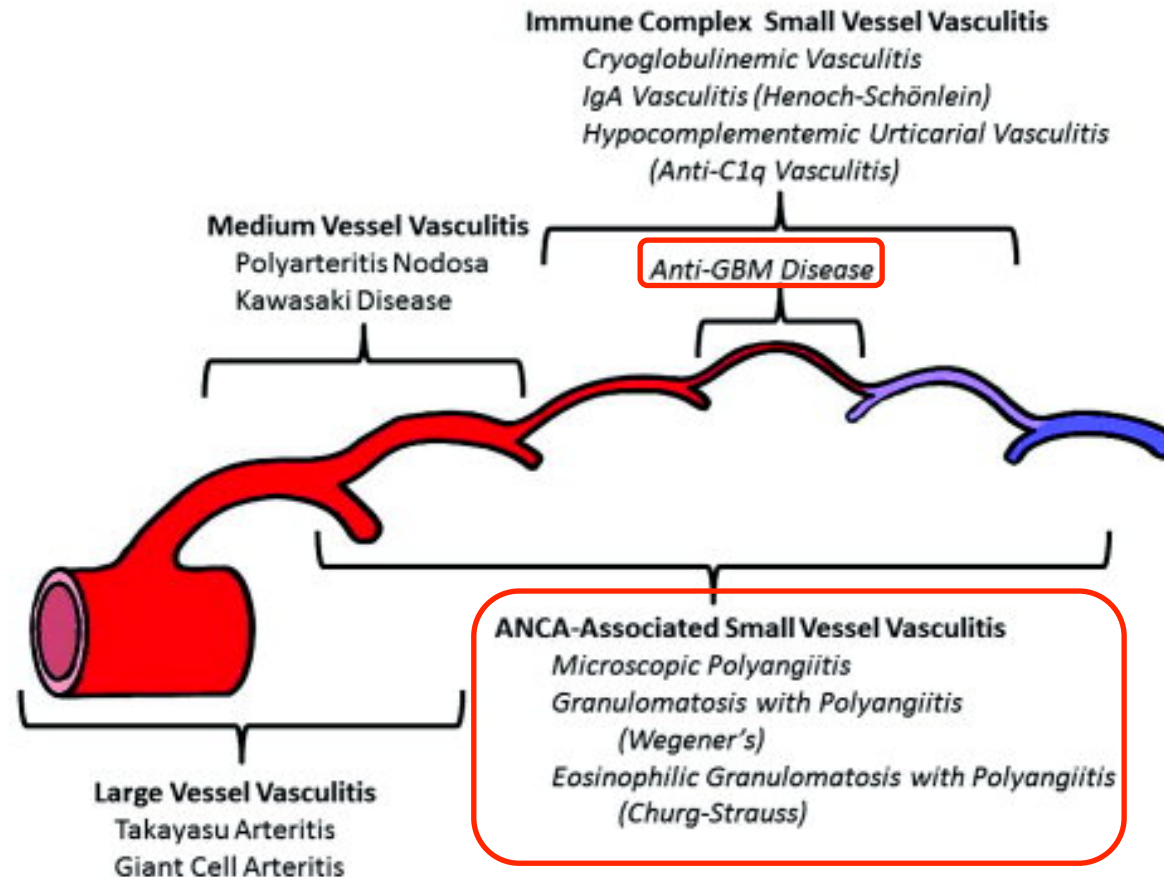
Yunt et al., Rheum Dis Clin North Am 2015

- **MTX?**
 - Gefahr (sub-)akute **Pneumonitis**
 - i.d.R. innerhalb der ersten 6-8m
 - subfebril, Belastungsdyspnoe, Husten
 - dauerhaft Absetzen: erneute Pneumonitis in 50% letal
 - chron. Lungenschädigung sehr selten!

Roubille et al., Arthritis Rheum 2014

Lungenbeteiligung bei Vaskulitiden

CHAPEL-HILL 2012



Zeitschrift für Rheumatologie

Z Rheumatol 2017 · 76:133–142
DOI 10.1007/s00393-016-0223-y
Online publiziert: 15. November 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Redaktion
A. Zink, Berlin
B. Hellmich, Kirchheim-Teck



CrossMark

B. Hellmich

Vaskulitiszentrum Süd, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie, Klinik Kirchheim,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, Kirchheim u. Teck, Deutschland

Aktuelle Leitlinien zu ANCA- assoziierten Vaskulitiden

Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Leitlinie ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Thema	Konsensempfehlung	Unterschiede
Klassifikation der Krankheitsschwere	Unterscheidung von Patienten mit/ohne drohenden <u>Endorganschäden</u>	EULAR/ERA, DGRh: EUVAS-Stadieneinteilung CanVasc: „severe“/„limited“ oder EUVAS-Stadieneinteilung BSR: nicht thematisiert
Instrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität	EULAR/ERA, DGRh, BSR: Verwendung des Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)	CanVasc: nicht thematisiert
Instrumente zur Erfassung von Endorganschäden (Damage)	EULAR/ERA, DGRh, BSR: Verwendung des Vasculitis Damage Index (VDI)	CanVasc: nicht thematisiert
Verlaufskontrolle	Regelmäßige Verlaufskontrollen mit strukturierter Erfassung der Krankheitsaktivität	BSR: <u>monatlich</u> während der Induktionstherapie, <u>alle 3 Monate</u> während der Erhaltungstherapie, danach <u>alle 6 bis 12 Monate</u>

ANCA antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, **BSR** British Society of Rheumatology, **CanVasc** Canadian Vasculitis Research Network, **DGRh** Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, **EULAR/ERA** European League against Rheumatism/European Renal Association, **EUVAS** European Vasculitis Society, **IFT** indirekte Immunfluoreszenztechnik

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Allgemeinsymptome

Parameter	Befund	Punkte
Übelkeit	nein	0 ☐
	ja	1
Myalgie	nein	0 ☐
	ja	1
Arthralgie/Arthritis	nein	0 ☐
	ja	1
Fieber	nein	0 ☐
	ja, aber < 38,5 °C	1
	ja, und ≥ 38,5 °C	2
Gewichtsverlust	nein	0 ☐
	< 1 kg	0
	1–2 kg im vergangenen Monat	2
	> 2 kg im vergangenen Monat	3

Summe Punkte:



Subscore ① (max. 3):

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Haut

Parameter	Befund	Punkte
Infarkt	nein	0 ☐
	ja	2
Purpura	nein	0 ☐
	ja	2
Andere Hautvaskulitis	nein	0 ☐
	ja	2
Ulkus	nein	0 ☐
	ja	4
Gangrän	nein	0 ☐
	ja	6
	multiple Finger-/Zehen-Gangrän	6

Summe Punkte:



Subscore ② (max. 6):

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Schleimhäute/Augen

Parameter	Befund	Punkte	
Mundschleimhaut-Ulzera	nein	0	☐
	ja	1	
Genitale Ulzera	nein	0	☐
	ja	1	
Konjunktivitis	nein	0	☐
	ja	1	
Epi-/Skleritis	nein	0	☐
	ja	2	
Uveitis	nein	0	☐
	ja	6	
Retinale Exsudation	nein	0	☐
	ja	6	
Retinale Hämorrhagien	nein	0	☐
	ja	6	

Summe Punkte:



Subscore ③ (max. 6):

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Hals, Nasen, Ohren

Parameter	Befund	Punkte	
Nasenausfluss oder Obstruktion	nein	0	☐
	ja	2	
Sinusitis	nein	0	☐
	ja	2	
Epistaxis	nein	0	☐
	ja	4	
Borken	nein	0	☐
	ja	4	
Ohrenausfluss	nein	0	☐
	ja	4	
Otitis media	nein	0	☐
	ja	4	
Neu aufgetretene Taubheit	nein	0	☐
	ja	6	
Heiserkeit/Laryngitis	nein	0	☐
	ja	2	
Subglottische Beteiligung	nein	0	☐
	ja	6	

Summe Punkte:



Subscore 4 (max. 6):

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Lunge

Parameter	Befund	Punkte
Dyspnoe oder Giemen	nein	0 ☐
	ja	2 ☐
Knoten oder Fibrose	nein	0 ☐
	ja	2 ☐
Pleuraerguss/Pleuritis	nein	0 ☐
	ja	4 ☐
Infiltrate	nein	0 ☐
	ja	4 ☐
Hämorrhagie/Hämoptysen	nein	0 ☐
	ja	4 ☐
	massiv	6 ☐

Summe Punkte:



Subscore 5 (max. 6):

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Kardiovaskuläres System

Parameter	Befund	Punkte	
Hämatome	nein	0	☐
	ja	2	
Neu aufgetretener Pulsverlust	nein	0	☐
	ja	4	
Aorteninsuffizienz	nein	0	☐
	ja	4	
Perikarditis	nein	0	☐
	ja	4	
Neu aufgetretener Myokardinfarkt	nein	0	☐
	ja	6	
Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie	nein	0	☐
	ja	6	

Summe Punkte:



Subscore ⑥ (max. 6):

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Abdomen

Parameter	Befund	Punkte	
Bauchschmerz	nein	0	☐
	ja	3	
Blutige Diarrhoen	nein	0	☐
	ja	6	
Gallenblasenperforation	nein	0	☐
	ja	9	
Darminfarkt	nein	0	☐
	ja	9	
Pankreatitis	nein	0	☐
	ja	9	

Summe Punkte:



Subscore 7 (max. 9):

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Niere

Parameter	Befund	Punkte
Hypertonie (diastolisch > 90 mm Hg)	nein	0 ☐
Proteinurie	nein	0 ☐
	≤ 1+ oder ≤ 0,2 g/24 h	0
	> 1+ > 0,2 g/24 h	4
Hämaturie	nein	0 ☐
	≤ 1+ oder ≤ 10 Erys/ml	0
	> 1+ oder > 10 Erys/ml	8
Kreatinin	< 125 µmol/l	0 ☐
	125–249 µmol/l	8
	250–499 µmol/l	10
	≥ 500 µmol/l	12
Kreatininanstieg	nein	0 ☐
	< 10 %	0
	≥ 10 %	12

Summe Punkte:



Subscore ⑥ (max. 12):

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Nervensystem

Parameter	Befund	Punkte	
Organisch bedingte Verwirrtheit oder Demenz	nein	0	☐
	ja	3	
Krampfanfälle (nicht Hypertonie-bedingt)	nein	0	☐
	ja	9	
Schlaganfall	nein	0	☐
	ja	9	
Rückenmarksläsion	nein	0	☐
	ja	9	
Periphere Neuropathie	nein	0	☐
	ja	6	
Mononeuritis multiplex	nein	0	☐
	ja	9	

Summe Punkte:



Subscore ⑨ (max. 9):

BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score

Systemische Vaskulitis

Berechnung

	1	Subscore Allgemeinsymptome
+	2	Subscore Haut
+	3	Subscore Schleimhäute/Augen
+	4	Subscore Hals/Nasen/Ohren
+	5	Subscore Lunge
+	6	Subscore Kardiovaskuläres System
+	7	Subscore Abdomen
+	8	Subscore Niere
+	9	Subscore Nervensystem
=		BVAS

VDI – Vasculitis Damage Index

Systemische Vaskulitis

Muskuloskelettal	1.1	signifikante Muskelatrophie oder Schwäche	☐
	1.2	mutilierende oder erosive Arthritis	☐
	1.3	avaskuläre Nekrose	☐
	1.4	frakturierende Osteoporose oder Wirbelkörpersinterung	☐
	1.5	Osteomyelitis	☐
Haut	2.1	Alopezie	☐
	2.2	Hautulzera	☐
	2.3	orale Ulzera	☐

VDI – Vasculitis Damage Index

Systemische Vaskulitis

Hals, Nase, Ohren	3.1	Hörverlust	☐
	3.2	verstopfte Nase, chronischer Ausfluss oder Borken	☐
	3.3	Sattelnase oder Septumperforation	☐
	3.4	chronische Sinusitis oder radiologische Hinweise auf knöcherne Destruktion	☐
	3.5	subglottische Stenose ohne chirurgischen Eingriff	☐

VDI – Vasculitis Damage Index

Systemische Vaskulitis

Lunge	4.1	pulmonaler Hochdruck	☐
	4.2	pulmonale Fibrose/Kavität	☐
	4.3	Pleurafibrose	☐
	4.4	Lungenembolie	☐
	4.5	chronisches Asthma	☐
	4.6	signifikante chronische Dyspnoe	☐
	4.7	pathologische Lungenfunktionsteste	☐

VDI – Vasculitis Damage Index

Systemische Vaskulitis

Kardiovaskulär	5.1	Angina oder Bypass-Operation	☐
	5.2	Myokardinfarkt	☐
	5.3	zweiter Myokardinfarkt	☐
	5.4	Kardiomyopathie	☐
	5.5	Herzklappenerkrankung	☐
	5.6	Perikarditis	☐
	5.7	Hypertonus	☐

VDI – Vasculitis Damage Index

Systemische Vaskulitis

Niere	6.1	geschätzte oder gemessene GFR < 50 %	☐
	6.2	Proteinurie > 0,5 g/24 h	☐
	6.3	terminale Niereninsuffizienz	☐
Gastrointestinaltrakt	7.1	Darminfarkt	☐
	7.2	mesenteriale Insuffizienz oder Pankreatitis	☐
	7.3	chronische Peritonitis	☐
	7.4	Ösophagus-Striktor oder OP des oberen Gastrointestinal-Traktes	☐

VDI – Vasculitis Damage Index

Systemische Vaskulitis

Peripheres Gefäßsystem

8.1	fehlender peripherer Puls in einer Extremität	☐
8.2	zweite Episode eines fehlenden Pulses in einer Extremität	☐
8.3	fehlender peripherer Puls in ≥ 2 Extremitäten	☐
8.4	Stenose eines großen Gefäßes	☐
8.5	Claudicatio der Extremitäten	☐
8.6	komplizierte venöse Thrombose	☐
8.7	geringer Gewebeverlust	☐
8.8	großer Gewebeverlust	☐
8.9	zweite Episode von großem Gewebeverlust	☐

VDI – Vasculitis Damage Index

Systemische Vaskulitis

Augen

9.1	Katarakt	☐
9.2	retinale Veränderungen	☐
9.3	Optikus-Atrophie	☐
9.4	Visusverschlechterung/Doppelbilder	☐
9.5	einseitige Amaurose	☐
9.6	beidseitige Amaurose	☐
9.7	Destruktion der Orbitawand	☐

VDI – Vasculitis Damage Index

Systemische Vaskulitis

Neuropsychiatrisch	10.1	kognitive Beeinträchtigung	☐
	10.2	schwere Psychose	☐
	10.3	Krampfanfälle	☐
	10.4	zerebrovaskuläres Ereignis	☐
	10.5	zweites zerebrovaskuläres Ereignis	☐
	10.6	Hirnnerven-Läsion	☐
	10.7	periphere Neuropathie	☐
	10.8	Querschnittmyelitis	☐

VDI – Vasculitis Damage Index

Systemische Vaskulitis

Sonstige

11.1	vorzeitige Gonadeninsuffizienz	☐
11.2	Knochenmarkinsuffizienz	☐
11.3	Diabetes mellitus	☐
11.4	chronische Zystitis	☐
11.5	Malignität	☐
11.6	andere, nicht aufgeführte Veränderung (wird nicht gewertet)	(☐)

Summe der jemals vorhandenen Elemente = **VDI** =



Labordiagnostik

	WG *	MPA *	CSS *	CV ⁺	HSP ⁺	Goodpasture-Syndrom	Kollagenosen
PR3-ANCA	+++	(+)	+	(+)	–	(+)	–
MPO-ANCA	(+)	++	+	(+)	–	(+)	(+)
ANA	–	–	–	+	–	–	+++
RF	–	–	–	++	–	–	++
anti-GBM	(+)	(+)	–	–	–	+++	–
Kryoglobuline	–	–	–	+++	–	–	+
Komplement ↓	–	–	–	++	–	–	++
γ-Globuline ↑	–	–	–	(+)	–	–	++
Immunhistologie	pauci	pauci	pauci	granulär	granulär IgA	linear	granulär

WG = Wegenersche Granulomatose; MPA = mikroskopische Polyangiitis; CSS = Churg-Struass-Syndrom; CV = kryoglobulinämische Vaskulitiden; HSP = Schönlein-Henoch-Syndrom; ANCA = Antineutrophilenzytoplasma-Antikörper; ANA = antinukleäre Antikörper; RF = Rheumafaktor; anti-GBM = glomeruläre Basalmembran-Ak
 +++ = > 70%; ++ = 30–70%; + = 10–30%; (+) = < 10 %

*ANCA-assoziierten Vaskulitiden

⁺Immunkomplex-Vaskulitiden



mögliche CT-Muster

	UIP	NSIP	COP	LIP	DAD	Hämorrhagische Alveolitis	Andere Atemwegserkrankungen
GPA	+	+	++	–	+	+++	+
EGPA	+	+	–	–	+	++	+++
MPA	+	+	–	–	+	++	–



Bronchoalveoläre Lavage

Vaskuliden	
WG	Lymphozytose (inaktiv) Neutrophilie (aktiv), DAH
MPA	Neutrophilie, DAH
CSS	Eosinophilie DAH
Goodpasture-Syndrom	DAH

DAH – diffuse alveläre Hämorrhagie

Hämoptysen – diffuse alveoläre Infiltrate – Htk-Abfall - Siderophagen

ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Goodpasture-Syndrom (anti-GBM-Erkrankung)

idiopathisches pulmo-renales Syndrom

Schönlein-Henoch-Syndrom

kryoglobulinämische Vaskulitiden

Behçet-Syndrom

Kollagenosen

Rheumatoide Arthritis

Antiphospholipid-Syndrom

IgA-Nephritis

idiopathische pulmonale Hämosiderose

Knochenmarktransplantation

Koagulopathien

Mitralstenose, kardiopulmonale Amyloidose

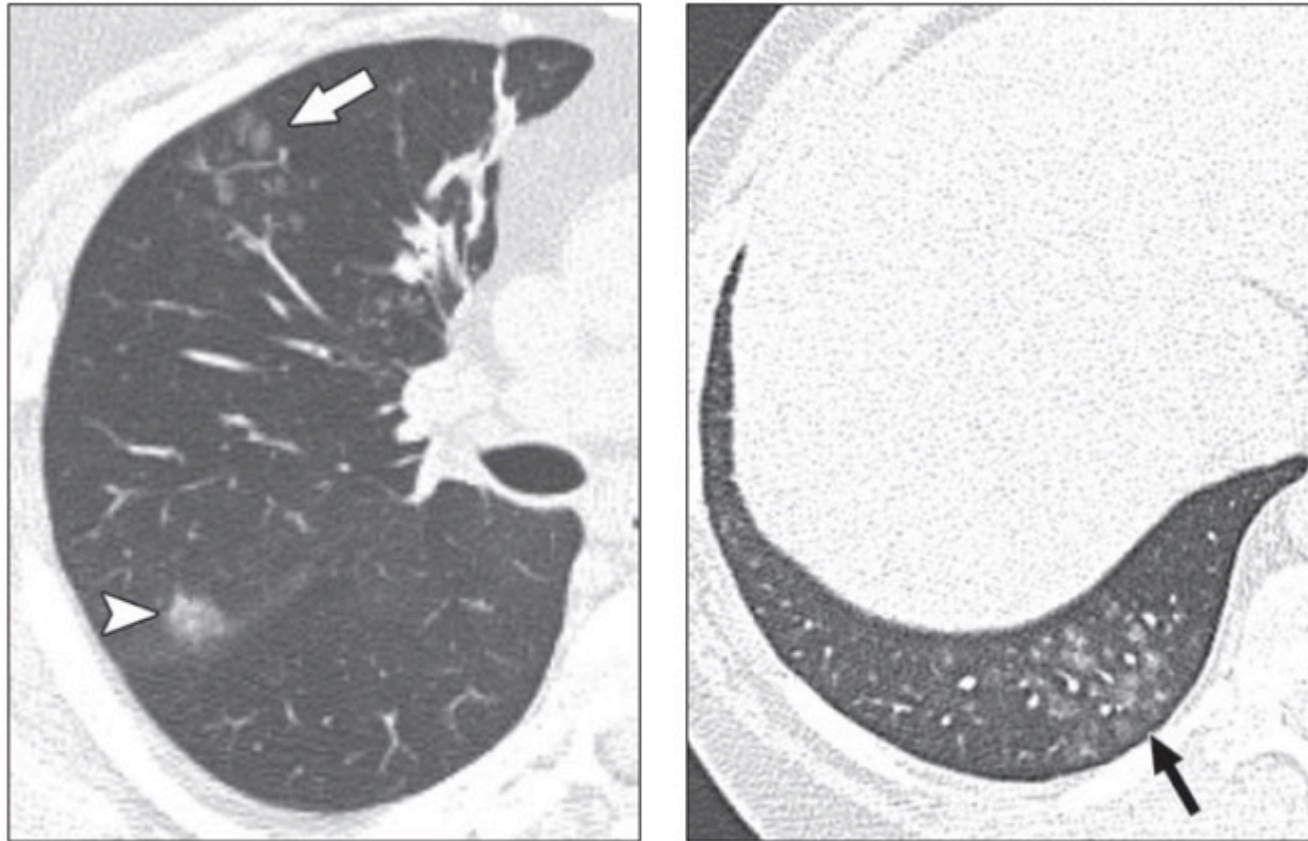
Medikamentenintoleranz (Diphenylhydantoin, Penicillamin)

inhalative Noxen

Lymphangi leiomyomatose, andere angiomatöse Erkrankungen

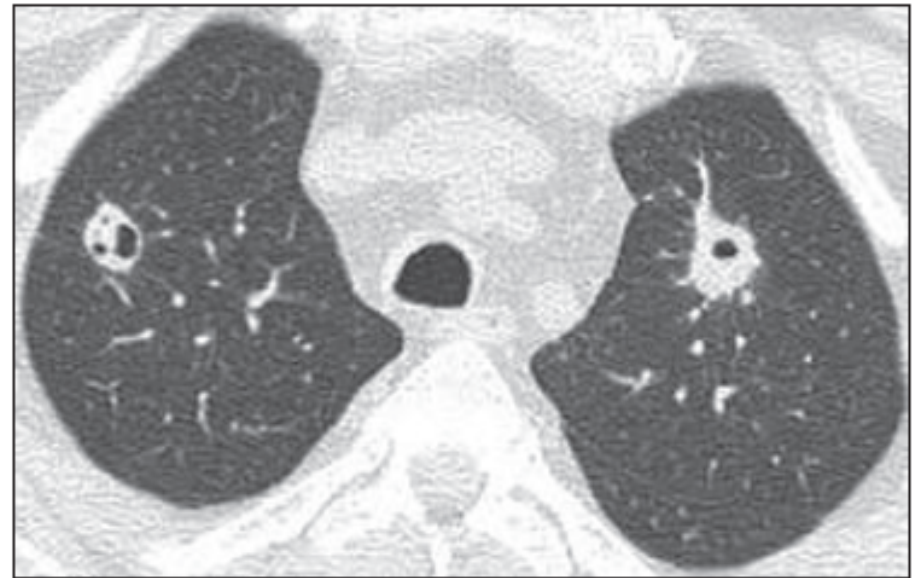


Granulomatose mit Polyangitis



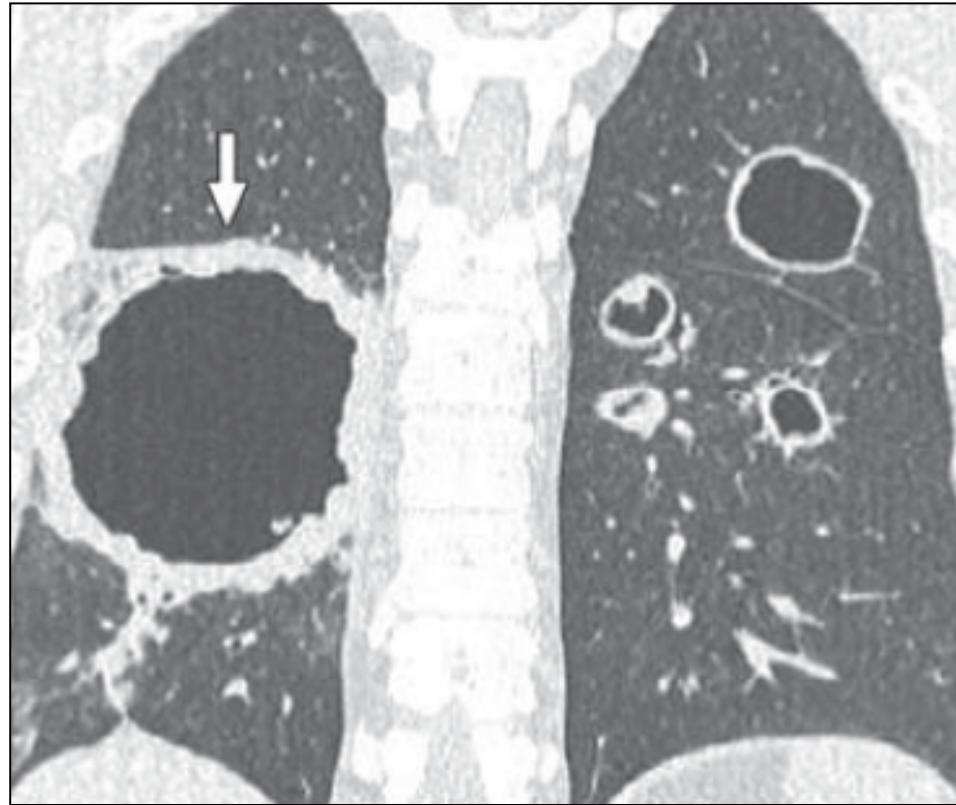
flaue Milchglasknötchen

Granulomatose mit Polyangitis



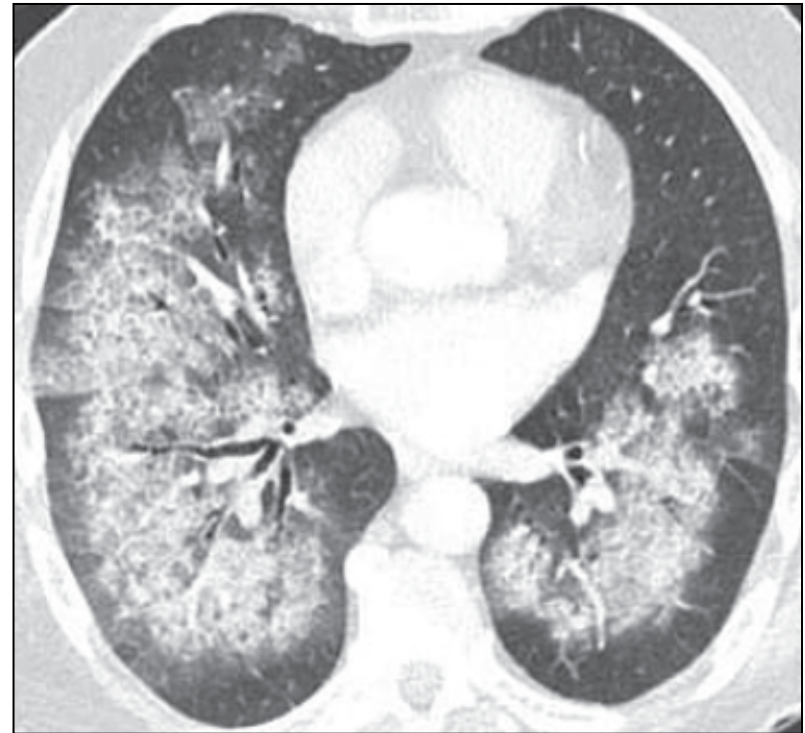
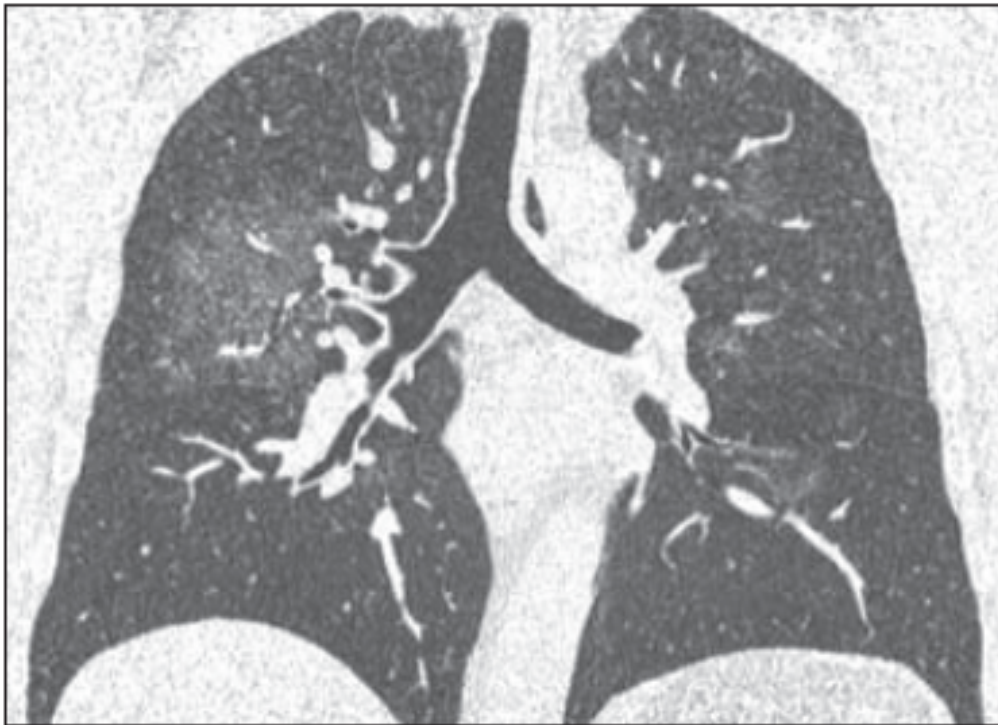
**solide knotige Konsolidierungen
- im Verlauf nekrotisch zerfallend -**

Granulomatose mit Polyangitis



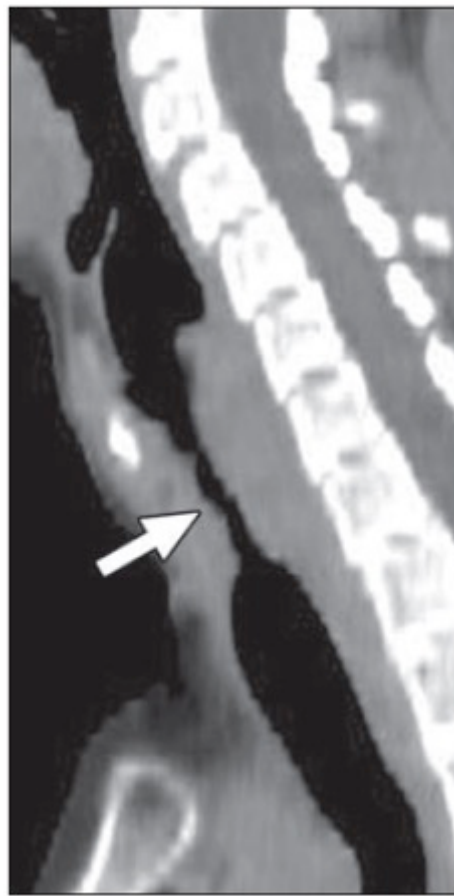
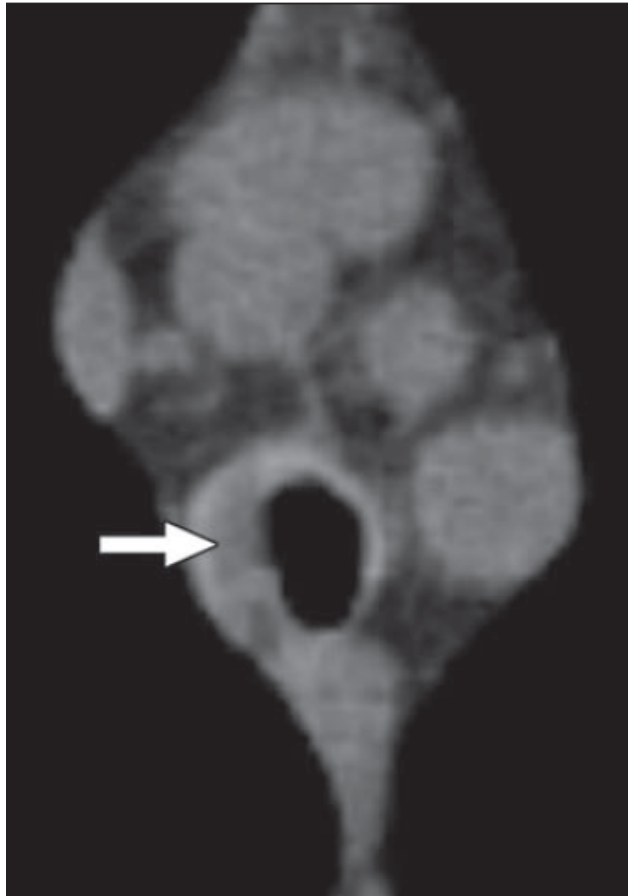
**große Zerfallshöhlen
- cave: Aspergillom -**

Granulomatose mit Polyangitis



diffuse alveoläre Hämorrhagie

Granulomatose mit Polyangitis



Cordier et al. 1990 [24]
n = 74

45 % tracheobronchiale Befunde:
segmentale Stenosen (n = 13)
ulzerierende Tracheobronchitis mit/ohne
entzündlichem Pseudotumor (n = 7)
nicht-stenosierende Entzündung (n = 10)
fokale Blutungen (n = 10)

Daum et al. 1995 [16]
n = 51

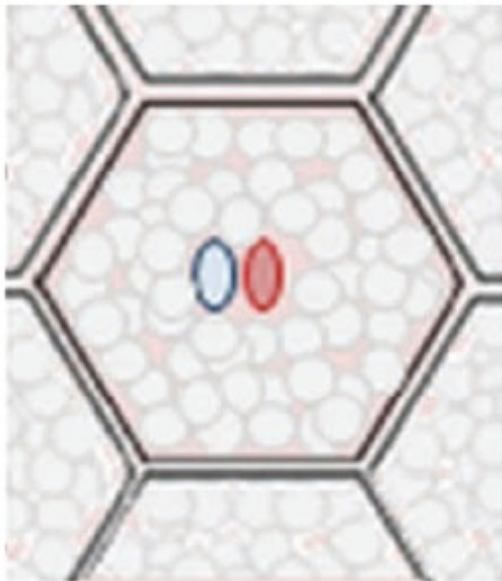
59 % tracheobronchiale Befunde:
ulzerierende Tracheobronchitis mit/ohne
entzündlichem Pseudotumor (n = 18)
segmentale Stenosen (n = 9)
Blutung unklaren Ursprungs (n = 2)

Schnabel et al. 1997 [14]
n = 19

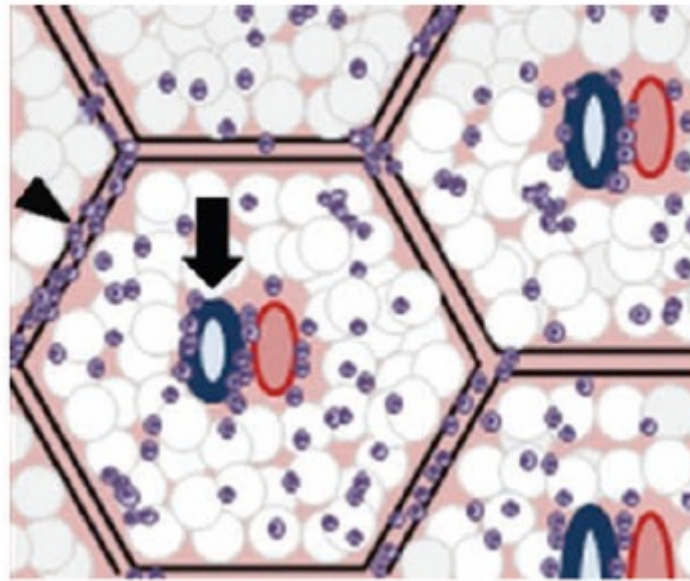
26 % tracheobronchiale Befunde:
ulzerierende Tracheobronchitis (n = 2)
exophytisches Granulom (n = 2)
entzündliche Bronchusstenose (n = 1)

Stenosen der zentralen Luftwege

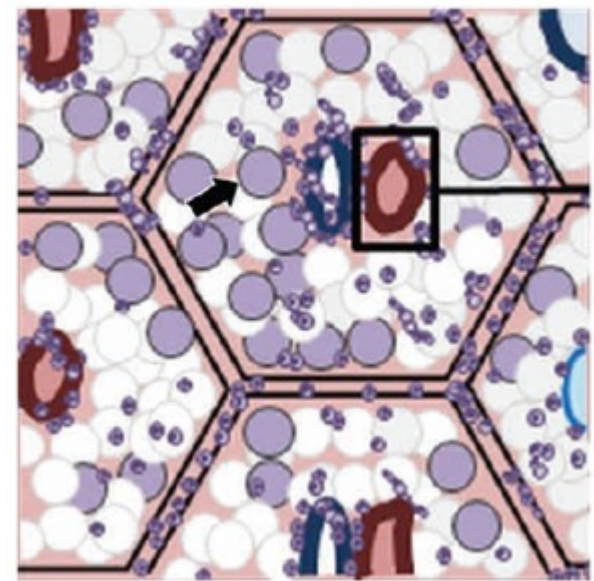
eosinophile Granulomatose mit Polyangitis



sekundärer Lobulus

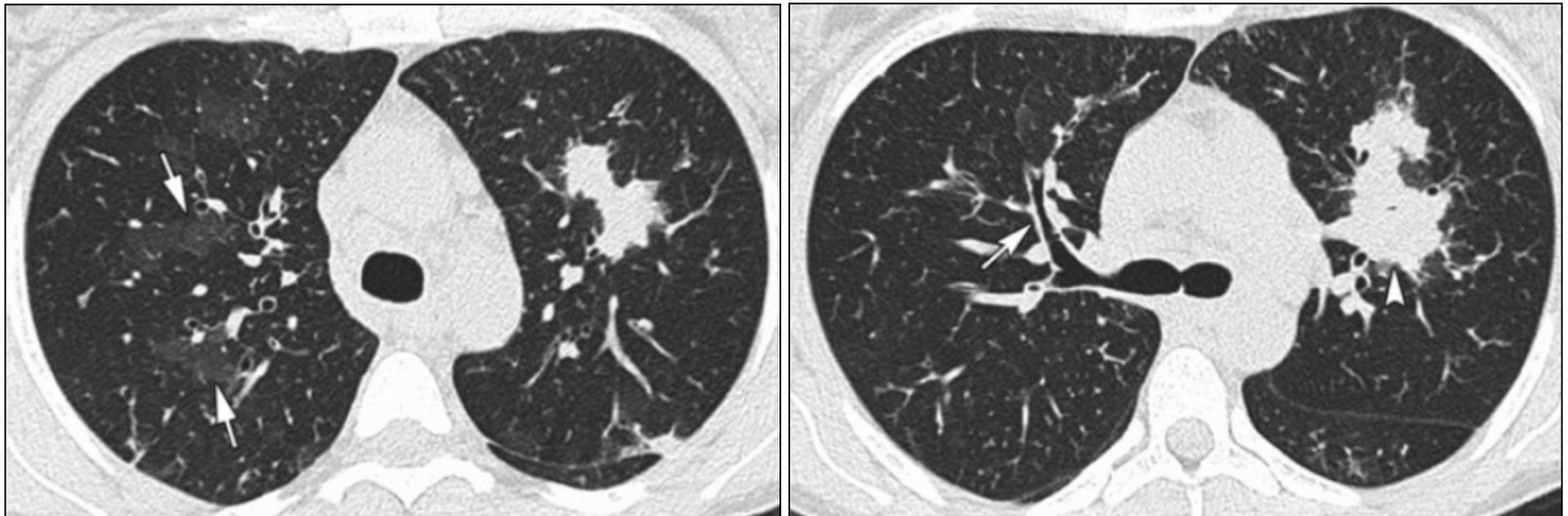


Einwandern eosinophiler
Granulozyten in Septen, Alveolen
und Bronchialwand



vaskulitische Phase mit
granulomatöser
Gefäßnekrose

eosinophile Granulomatose mit Polyangitis



Milchglas, Konsolidierung, verdickte Bronchialwände

mikroskopische Polyangitis



Hauptmanifestation: alveoläre Hämorrhagie
- cave: in 90% RPGN -

Remissionsinduktion

Thema	Konsensempfehlung	Unterschiede
Induktionstherapie bei <u>lebens- oder organbedrohender Manifestation</u>	<u>CYC + GC</u> oder <u>RTX + GC</u>	EULAR/ERA, DGRh, BSR: CYC und RTX gleichwertig; bevorzugt <u>RTX bei Kinderwunsch</u> CanVasc: RTX „first line“ nur bei Patienten mit Kontraindikation für CYC oder Kinderwunsch
Induktionstherapie bei Fehlen einer lebens- oder organbedrohenden Manifestation	<u>MTX + GC</u>	EULAR/ERA: <u>alternativ MMF + GC</u> mit geringerer Empfehlungsstärke DGRh: alternativ MMF + GC bei MTX-Kontraindikation BSR: alternativ MMF + GC bei MTX-Intoleranz CanVasc: <u>GC-Monotherapie bei MPA</u> , keine konkrete Empfehlung zu MMF

Cyclophosphamid

Thema	Konsensempfehlung	Unterschiede
Cyclophosphamid: Applikationsweg	–	EULAR/ERA, DGRh, BSR: <u>bevorzugt parenterale Pulstherapie (CYCLOPS-Protokoll)</u> CanVasc: parenterale Pulstherapie und orale Dauertherapie gleichwertig
Cyclophosphamid: Dosis und Therapiedauer	<u>I. v.-Pulstherapie: 15 mg/kg Woche 0, 2, 4, dann 3-wöchentlich bis Zyklus 6</u> Orale Dauertherapie: 2 mg/kg Therapiedauer 3 bis 6 Monate	EULAR/ERA: bei oraler Therapie maximal 200 mg/Tag DGRh: bei i. v.-Therapie maximal 1200 mg/Puls (CYCLOPS-Protokoll), maximal <u>12 Zyklen</u> ; bei oraler Therapie maximal 200 mg/Tag BSR: bei i. v.-Therapie maximal 1500 mg/Puls CanVasc: Verweis auf publizierte Protokolle von EUVAS und FVSG
<u>Cyclophosphamid: maximale kumulative Lebensdosis</u>	–	EULAR/ERA: keine Angabe DGRh: nicht definierbar, möglichst niedrig <u>BSR/CanVasc: 25 g</u>
Früherkennung von hämorrhagischer Zystitis/ Urothelkarzinom nach CYC-Therapie	–	EULAR/ERA, CanVasc, BSR: <u>regelmäßige (lebenslange) Urinkontrolle und urologische Vorstellung bei Hämaturie</u> DGRh: bei nichtglomerulärer Hämaturie Urinkultur, Sonographie ggf. Zystoskopie
Cyclophosphamid: Zystitisprophylaxe	<u>Mesna</u>	DGRh: bei i. v. und oraler Therapie (sollte) EULAR/ERA, CanVasc, BSR: bei i. v. und oraler Therapie (kann)
<u>Pneumocystis-jerovecii-Prophylaxe</u>	Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (800/160 mg <u>3-mal pro Woche</u>)	EULAR/ERA: bei <u>CYC</u> DGRh: bei <u>CYC, RTX oder Prednisolon >15 mg</u> BSR: bei <u>CYC und/oder hoch dosierten GC</u> CanVasc: bei <u>CYC oder RTX</u>

Rituximab

Thema	Konsensempfehlung	Unterschiede
Rituximab: Dosis	375 mg/m ² Woche 0, 1, 2, 3	–
Kontrolle der Immunglobulinkonzentration im Serum	–	DGRh: unter immunsuppressiver Therapie (insbesondere RTX) EULAR/ERA, BSR: <u>vor jedem RTX-Zyklus</u> CanVasc: keine konkrete Empfehlung

Prednisolon

Prednisolon: Initialdosis	1 mg/kg/Tag	DGRh: <u>bei schweren Verläufen Pulse bis 1 g i. v. erwägen</u> , sonst maximale Dosis 80 mg BSR: 250–500 mg i. v. bei ersten 1 bis 2 CYC-Pulsen (kann), sonst maximal 60 mg CanVasc: bei schwerem Organbefall 0,5–1 g i.v. über 3 Tage
Prednisolon: Zieldosis nach 3 Monaten	–	EULAR/ERA: 7,5–10 mg DGRh: ≤7,5 mg/Tag BSR: 15 mg/Tag CanVasc: Verweis auf publizierte Protokolle (CYCLOPS, RAVE, RITUXVAS)



time from entry (weeks)	prednisolone dosage ¹ (mg/kg/day)	prednisolone dosage (mg/day for 60 kg)
0	1	60
1	0.75	45
2	0.5	30
3	0.4	25
6	0.33	20
8	0.25	15
	prednisolone dosage (mg/day)	
reduce at end of month 3	12.5	12.5
reduce at end of month 5	10	10
during months 12 - 15	7.5	7.5
during months 15 - 18	5	5

Remissionserhaltung

Thema	Konsens-empfehlung	Unterschiede
Remissionserhaltende Therapie nach Induktionstherapie mit <u>CYC/GC</u>	<u>AZA oder MTX</u>	EULAR: alternativ <u>RTX*</u> oder <u>MMF</u> mit gleichem Empfehlungsgrad (A), <u>LEF</u> bei Unverträglichkeit von AZA, MTX, MMF oder RTX DGRh, BSR: RTX, LEF oder MMF bei Unverträglichkeit von AZA und MTX CanVasc: alternativ RTX mit gleichem Empfehlungsgrad (A), LEF oder MMF bei Unverträglichkeit von AZA und MTX
Remissionserhaltende Therapie nach Induktionstherapie mit <u>RTX</u>	–	EULAR, BSR: keine spezifische Empfehlung DGRh: <u>keine Studiendaten</u> , indirekte Empfehlung zu AZA, MTX oder RTX CanVasc: keine definitive Evidenz; Optionen: a) <u>RTX</u> in regelmäßigen Abständen oder b) <u>RTX</u> bei ANCA oder B-Zell-Anstieg oder c) <u>erneute Induktionstherapie bei Rezidiv</u> oder d) <u>konventionelle Remissionserhaltung (AZA, MTX, LEF oder MMF)</u>
<u>Dauer der remissionserhaltenden Therapie</u>	–	EULAR, DGRh, BSR: <u>mindestens 24 Monate</u> CanVasc: <u>mindestens 18 Monate</u>
Niedrig dosierte <u>Glukokortikoide</u> während der Remissionserhaltung	–	EULAR/ERA, DGRh: niedrig dosierte GC während der Remissionserhaltung reduzieren Rezidivrisiko, GC <u>vor</u> lang wirksamen Immunsuppressiva ausschleichen BSR: <u>nach 1 Jahr Rezidivfreiheit ausschleichen</u> CanVasc: GC sinnvoll, keine Empfehlung zur Dauer

*500mg alle 6m

Remissionsinduktion bei Rezidiv

Thema	Konsensempfehlung	Unterschiede
Induktionstherapie bei Rezidiv <u>mit lebens- oder organbedrohender Manifestation</u>	Wie Neuerkrankung (CYC + GC oder RTX + GC)	DGRh, CanVasc: bei Rezidiv <u>nach Vorthherapie mit CYC bevorzugt RTX</u>
Induktionstherapie bei Rezidiv <u>ohne</u> lebens- oder organbedrohende Manifestation	<u>Erhöhung der GC-Dosis</u> und Optimierung der remissionserhaltenden Langzeittherapie	–
Allgemeines Vorgehen bei refraktärer Erkrankung	Betreuung in Expertenzentren	EULAR, BSR: kritische Reevaluation der Diagnose, Differenzierung von Aktivität, Infektionen und Komorbiditäten
Induktionstherapie bei refraktärer Erkrankung unter Therapie mit <u>CYC</u>	<u>RTX + GC</u>	–
Induktionstherapie bei refraktärer Erkrankung unter Therapie mit <u>RTX</u>	–	EULAR/ERA, DGRh, BSR: <u>CYC + GC</u> CanVasc: keine Angabe
Andere Therapieoptionen bei refraktärer Erkrankung	Intravenöse <u>Immunoglobuline</u> bei geringer persistierender Aktivität	BSR, DGRh, CanVasc: bei EGPA <u>Mepolizumab erwägen</u> CanVasc: Empfehlung gegen Etanercept

supportive Maßnahmen

Thema	Konsensempfehlung	Unterschiede
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Regelmäßige Überprüfung	BSR: Risikoevaluation und Prophylaxe nach nationaler Leitlinie EULAR, DGRh, CanVasc: Risikoevaluation und Behandlung
Thromboembolieprophylaxe	–	BSR: Risikoevaluation und Prophylaxe nach nationaler Leitlinie DGRh: <u>bei hoher Floridität medikamentöse Prophylaxe</u> EULAR/ERA, CanVasc: nicht thematisiert
Malignomscreening	–	DGRh: <u>Vorsorge gemäß gültigen Leitlinien</u> BSR: bei Frauen nach/unter CYC jährlicher Zervixabstrich, danach nach nationaler Leitlinie EULAR/ERA, CanVasc: nicht thematisiert
Früherkennung von hämorrhagischer Zystitis/ Urothelkarzinom nach CYC-Therapie	–	EULAR/ERA, CanVasc, BSR: regelmäßige (lebenslange) Urinkontrolle und urologische Vorstellung bei Hämaturie DGRh: bei nichtglomerulärer Hämaturie Urinkultur, Sonographie ggf. Zystoskopie
Cyclophosphamid: Zystitisprophylaxe	Mesna	DGRh: bei i. v. und oraler Therapie (sollte) EULAR/ERA, CanVasc, BSR: bei i. v. und oraler Therapie (kann)
Osteoporoseprophylaxe	–	DGRh, BSR: entsprechend nationalen Leitlinien EULAR/ERA, CanVasc: nicht thematisiert
<i>Pneumocystis-jerovecii</i> -Prophylaxe	Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (800/160 mg 3-mal pro Woche)	EULAR/ERA: bei CYC DGRh: bei CYC, RTX oder Prednisolon >15 mg BSR: bei CYC und/oder hoch dosierten GC CanVasc: bei CYC oder RTX
Prophylaxe gegen Pilzinfektionen	–	BSR: <u>Amphotericin-Suspension erwägen, speziell bei GC-Dosis >15 mg/Tag</u> EULAR/ERA, DGRh, CanVasc: nicht thematisiert
Tuberkulosescreeing	–	BSR: <u>Screening bei allen Patienten mit immunsuppressiver Therapie nach nationaler Leitlinie</u> EULAR/ERA, DGRh, CanVasc: nicht thematisiert
Impfungen	–	DGRh: nach nationalen Empfehlungen BSR: unter immunsuppressiver Therapie Impfung gegen Pneumokokken, Influenza und Hepatitis B, sonst nach nationalen Empfehlungen EULAR/ERA, CanVasc: nicht thematisiert
Therapie bei Patienten im gebärfähigen Alter	–	DGRh, BSR: Beratung vor Therapie; Kryokonservierung von Eizellen bzw. Sperma vor CYC-Therapie anbieten CanVasc: Beratung vor Therapie, Schwangerschaft frühestens 6 Monate nach Erreichen einer stabilen Remission EULAR/ERA: nicht thematisiert

www.pneumotox.com



Method

- I.a
- I.aa
- VI.a
- XV.a
- XVII.b

- ★ - Questions
- ★ 1 < 10
- ★ 2 10 - 50
- ★ 3 50 - 100
- ★ 4 100 - 200
- ★ 5 > 200



LEGEND PATTERNS ?	
I - Interstitial/parenchymal lung disease	
I.a Pneumonitis (ILD, acute, severe) (See also under ARDS)	
I.b Pneumonitis (ILD, subacute)	
I.c Pneumonia (pulmonary infiltrates)	
I.d Pneumonia (OP/BOOP)	
I.e Pneumonia (AEP)	
I.f Organizing pneumonia (AFOP)	
I.g Secondary opacities	
I.h Calcification	
I.i Pneumonia	
I.j Cystic lesions	
I.k Emphysema (DAD) (see also under ARDS)	
I.l Mucinous component	
I.m Proteinosis (PAP)	
I.n Acute pneumonitis/fibrosis	
I.o Existing pulmonary LAMM	
I.p Lung parenchyma	
I.q Secondary toxicity	
I.r Cystic lesions	
I.s Organizing pneumonia (see also Id)	
I.t Impaired lung function/PFT	
I.u Acute ILD/Pulmonary fibrosis	
I.v Fibroelastosis (PPFE)	
I.w Exacerbation or exacerbation of	
I.x Chronic	
I.y Chronic pneumonitis, -fibrosis	
I.z Acute lung injury (ALI)	
I.aa Acute pneumonitis	
I.ab Chronic pneumonitis	
I.ac Chronic pneumonitis with Autoimmune	
I.ad Chronic	
I.ae Chronic pneumonitis	
I.af Chronic lung dysfunction	
I.ag Chronic and emphysema	
I.ah Chronic	
I.ai Chronic pneumonitis (see also under	
I.aj Chronic pneumonitis	

www.pneumotox.com

Drug	1	Pattern	0	Publication	73	Media	0
------	---	---------	---	-------------	----	-------	---

Cyclophosphamide

I.aI.bI.dI.gI.II.xI.aaII.aII.bIII.aIV.aV.a

V.cV.fVI.cX.fXI.pXII.aXII.cXII.fXII.gXII.sXV.aXV.h

XV.iXV.akXV.apXVI.blXVII.bXVII.eXVII.qXIX.a

3

Drug

1

Pattern

0

Publication

47

Media

0

Azathioprine

3

Drug

1

Pattern

0

Publication

26

Media

0

Mycophenolate mofetil

I.b

I.g

I.n

II.b

III.a

IV.d

IV.k

XV.g

XV.h

XV.n

XV.ab

XVII.e

XVII.g

2

Drug	1	Pattern	0	Publication	104	Media	0				
<u>Rituximab</u>								★ 4			
I.a	I.b	I.d	I.g	I.l	I.v	II.a	II.b	II.i	III.a	III.c	IV.a
IV.c	IV.d	IV.f	VII.g	VIII.x	IX.t	X.b	X.f	X.g	X.k	X.n	X.s
X.av	XI.n	XII.g	XV.c	XV.j	XVII.a	XVII.b	XVII.e	XVII.m	XVII.w		

Unter INTERDISZIPLINARITÄT versteht man die Nutzung von Ansätzen, Denkweisen oder Methoden verschiedener Fachrichtungen



Ein Psychiater, ein Internist, ein Radiologe, ein Anästhesist, ein Chirurg und ein Pathologe gehen auf Entenjagd.

Psychiater: „Dieses Arme Wesen hat doch eine Seele...“

Internist: „Ist es eine Ente...oder ein Rebhuhn... könnte auch eine Gans sein...“

Radiologe: „Sieht aus wie eine Ente, aber ohne 2. Ebene kann ich da nichts Genaues sagen...“

Anästhesist: „Ohne Einwilligung mach ich gar nix...“

Chirurg ballert drauf los, schießt mehrere Tiere ab und meint zum Pathologen: „Sieh nach ob eine Ente dabei ist...“

Pathologe kommt zurück und sagt: „Zu wenig Material...“

